



Το Γονιδίωμα του Ανθρώπου και η Χρωμοσωματική Βάση της Κληρονομικότητας

Η εκτίμηση του σημαντικού ρόλου που έχει η γενετική στην ιατρική επιστήμη, προϋποθέτει την κατανόηση της φύσης του γενετικού υλικού, του τρόπου οργάνωσής του στο **γονιδίωμα** του ανθρώπου, και της διαδικασίας με την οποία μεταβιβάζεται από το ένα κύτταρο στο άλλο κατά την κυτταρική διαίρεση και από τη μία γενιά στην επόμενη, κατά την αναπαραγωγή. Το γονιδίωμα του ανθρώπου αποτελείται από μεγάλες ποσότητες της χημικής ένωσης δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ (DNA), η οποία φέρει στη δομή της τη γενετική πληροφορία που κατευθύνει την εμβρυογένεση, την ανάπτυξη, την αύξηση, το μεταβολισμό και την αναπαραγωγή, δηλαδή όλες τις διαδικασίες που καθιστούν τον άνθρωπο έναν λειτουργικό οργανισμό. Κάθε εμπύρνηνο κύτταρο του σώματος διαθέτει το δικό του αντίγραφο του γονιδιώματος, το οποίο εκτιμάται ότι περιέχει περίπου 25.000 **γονίδια**. Τα γονίδια, που στο σημείο αυτό θα τα ορίσουμε απλώς ως μονάδες γενετικής πληροφορίας, είναι κωδικοποιημένα στο DNA του γονιδιώματος, το οποίο εντοπίζεται στον πυρήνα κάθε κυττάρου οργανωμένο σε έναν αριθμό ραβδόμορφων σχηματισμών των **χρωμοσωμάτων**. Η επίδραση των γονιδίων και της κληρονομικότητας σε φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις είναι προφανής και προέρχεται από την κωδικοποιημένη πληροφορία του DNA, που είναι το συστατικό του γονιδιώματος του ανθρώπου. Οι γνώσεις μας σχετικά με τη φύση και την ταυτότητα των γονιδίων, καθώς και με τη σύσταση του γονιδιώματος έχουν αυξηθεί εκθετικά κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών, με αποκρύφωμα τον προσδιορισμό της αλληλουχίας του DNA σχεδόν ολόκληρου του γονιδιώματος του ανθρώπου, το 2003.

Κάθε είδος έχει ένα χαρακτηριστικό χρωμοσωματικό πρότυπο όσον αφορά τον αριθμό και τη μορφολογία των χρωμοσωμάτων (καρυότυπος). Τα γονίδια βρίσκονται σε γραμμική σειρά κατά μήκος των χρωμοσωμά-

των, καταλαμβάνοντας μία συγκεκριμένη θέση, που ονομάζεται **γενετικός τόπος**. Ο χάρτης της χρωμοσωματικής θέσης των γονιδίων ονομάζεται **γονιδιακός χάρτης** και είναι χαρακτηριστικός για κάθε είδος και για κάθε άτομο του ίδιου είδους.

Η επιστήμη που μελετάει τα χρωμοσώματα, τη δομή τους και τον τρόπο με τον οποίο κληρονομούνται ονομάζεται **κυτταρογενετική**. Η αφετηρία της σύγχρονης κυτταρογενετικής του ανθρώπου χρονολογείται στο 1956, όταν αποδείχθηκε για πρώτη φορά ότι ο φυσιολογικός αριθμός των χρωμοσωμάτων του ανθρώπου είναι 46. Από τότε έως σήμερα έχουν αυξηθεί σημαντικά οι γνώσεις μας σχετικά με τα χρωμοσώματα του ανθρώπου, τη φυσιολογική δομή τους, τη μοριακή τους σύσταση, τη θέση των γονιδίων που φέρει το κάθε ένα από αυτά, καθώς και τις διάφορες ανωμαλίες τους.

Σήμερα, η χρωμοσωματική και η γονιδιωματική ανάλυση αποτελούν σημαντικές διαγνωστικές προσεγγίσεις της κλινικής ιατρικής. Μεταξύ των εφαρμογών τους, που θα συζητηθούν εκτενώς στα επόμενα κεφάλαια, αναφέρονται οι ακόλουθες:

Κλινική Διάγνωση. Πολλές ιατρικές διαταραχές, μεταξύ των οποίων και διαταραχές συχνές στον πληθυσμό, όπως είναι το σύνδρομο Down, σχετίζονται με αλλαγές του αριθμού ή της μορφής των χρωμοσωμάτων που είναι ορατές στο μικροσκόπιο. Στις περιπτώσεις αυτές, η χρωμοσωματική ή γονιδιωματική ανάλυση είναι απαραίτητη για τη διάγνωση και τη γενετική συμβουλευτική (βλέπε Κεφάλαια 5 και 6).

Χαρτογράφηση και Ταυτοποίηση Γονιδίων. Ένας κύριος στόχος της σύγχρονης ιατρικής γενετικής είναι η χαρτογράφηση των γονιδίων στα χρωμοσώματα και η διαλεύκανση του ρόλου τους σε φυσιολογικές και παθο-

λογικές καταστάσεις. Το θέμα αυτό έχει αναφερθεί επανειλημμένα, αλλήλ θα συζητηθεί λεπτομερώς στο Κεφάλαιο 10.

Κυτταρογενετική του Καρκίνου. Η έναρξη και η εξέλιξη πολλών μορφών καρκίνου σχετίζονται με γονιδιωμικές και χρωμοσωματικές αλληλαγές στα σωματικά κύτταρα (βλέπε Κεφάλαιο 16).

Προγεννητική Διάγνωση. Η χρωμοσωματική και γονιδιωμική ανάλυση είναι απαραίτητες διαδικασίες για τη προγεννητική διάγνωση (βλέπε Κεφάλαιο 15)

Οι γιατροί αλλήλ και όλοι όσων η εργασία σχετίζεται με ασθενείς, που εμφανίζουν διαταραχές εκ γενετής, νοτική στέρηση, αναπτυξιακές ανωμαλίες του φύλου ή διάφορους τύπους καρκίνου, θα πρέπει να έχουν την ικανότητα ερμηνείας των αποτελεσμάτων μιας χρωμοσωματικής ανάλυσης και να διαθέτουν βασικές γνώσεις της μεθοδολογίας, του σκοπού και των περιορισμών των χρωμοσωματικών αναλύσεων.

■ ΤΟ ΓΟΝΙΔΙΩΜΑ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ ΚΑΙ ΤΑ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΑ ΤΟΥ

Όλα τα κύτταρα του σώματος, με εξαίρεση αυτά που θα δώσουν τους γαμέτες (**γαμετική κυτταρική σειρά**), ονομάζονται **σωματικά κύτταρα**. Το γονιδίωμα που βρίσκεται στον πυρήνα των σωματικών κυττάρων του ανθρώπου αποτελείται από 46 χρωμοσώματα, οργανωμένα σε 23 ζεύγη (Εικόνα 2-1). Από αυτά, τα 22 ζεύγη χρωμοσωμάτων είναι όμοια στα αρσενικά και τα θηλυκά άτομα, ονομάζονται **αυτοσωματικά** και αριθμούνται με βάση το μέγεθός τους από το μεγαλύτερο στο μικρότερο. Το 23^ο ζεύγος αποτελείται από τα 2 **φυλετικά χρωμοσώματα**: δύο χρωμοσώματα X στα θηλυκά άτομα και ένα χρωμόσωμα X και ένα Y στα αρσενικά άτομα. Κάθε χρωμόσωμα φέρει μία διαφορετική ομάδα γονιδίων, τα οποία διατάσσονται γραμμικά κατά μήκος του DNA του. Τα χρωμοσώματα του ίδιου ζεύγους (που ονομάζονται **ομόλογα χρωμοσώματα**) περιλαμβάνουν αντίστοιχη γενετική πληροφορία, δηλαδή φέρουν τα ίδια γονίδια και με την ίδια γραμμική αλληλουχία. Ωστόσο, για ένα συγκεκριμένο γενετικό τόπο, τα δύο αντίγραφα του γονιδίου που υπάρχουν στα δύο ομόλογα χρωμοσώματα (αλληλομόρφο) μπορεί να είναι εντελώς όμοια ή ελαφρώς διαφορετικά. Το ένα από τα δύο χρωμοσώματα του ζεύγους των ομολόγων κληρονομείται από τον πατέρα και το άλλο από τη μητέρα. Φυσιολογικά, τα ομόλογα αυτοσωματικά χρωμοσώματα είναι πανομοιότυπα κατά την εξέτάσή τους στο μικροσκόπιο. Επιπλέον, στα θηλυκά άτομα, πανομοιότυπα είναι και τα φυλετικά χρωμοσώματα, τα δυο **χρωμοσώματα X**. Αντίθετα, στα αρσενικά άτομα τα φυλετικά χρωμοσώματα διαφέρουν: το ένα είναι το χρωμόσωμα X, που είναι όμοιο με τα

χρωμοσώματα X των θηλυκών ατόμων, έχει κληρονομηθεί από τη μητέρα του αρσενικού ατόμου και θα μεταφερθεί στις κόρες του, ενώ το άλλο, το **χρωμόσωμα Y**, έχει κληρονομηθεί από τον πατέρα του και θα μεταφερθεί στους γιους του. Στο Κεφάλαιο 6, θα αναφερθούν κάποιες εξαιρέσεις στον απλό και σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις, γενικό κανόνα ότι στο ανθρώπινο είδος τα θηλυκά άτομα είναι XX και τα αρσενικά XY.

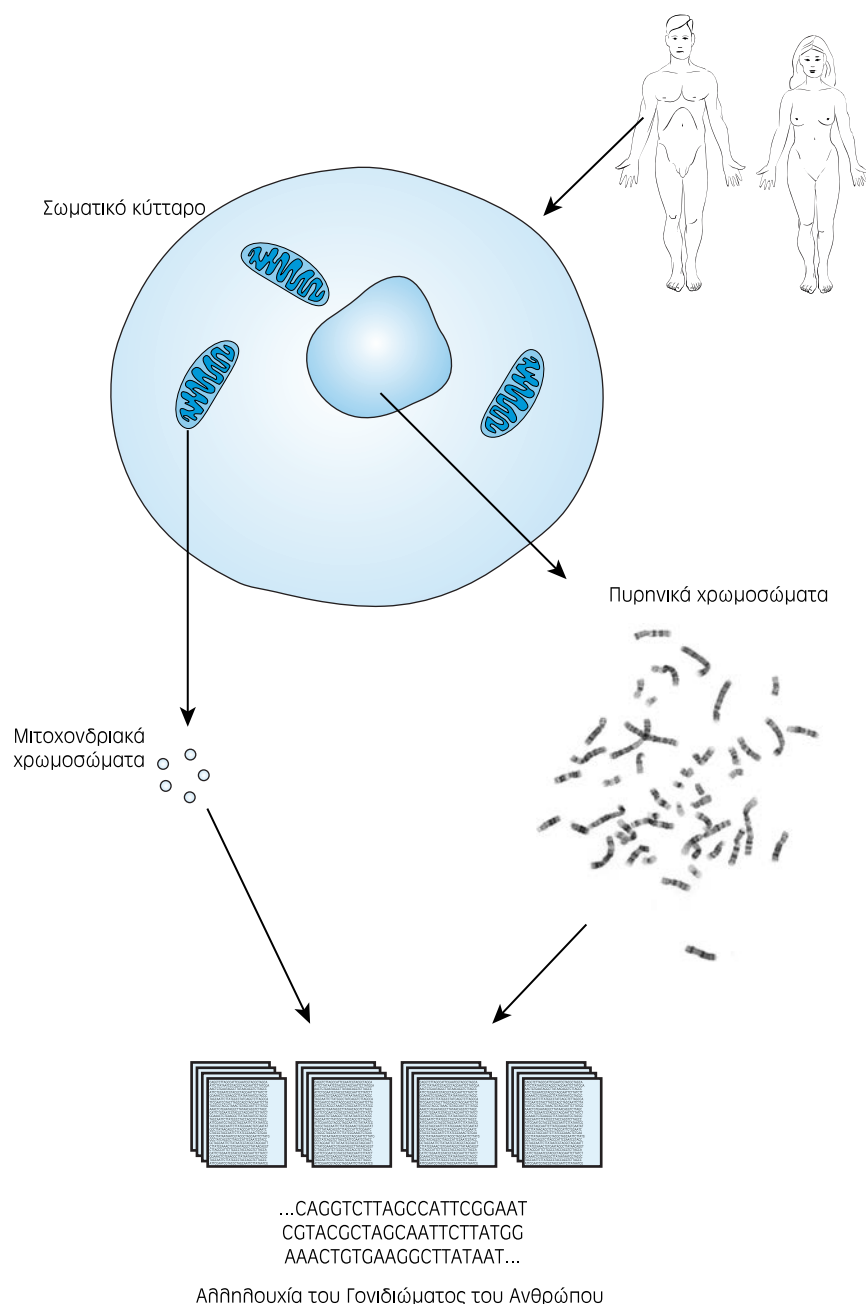
Εκτός του πυρηνικού γονιδιώματος, ένα μικρό αλληλ σημαντικό μέρος του γονιδιώματος του ανθρώπου εντοπίζεται στα μιτοχόνδρια στο κυτταρόπλασμα (Εικόνα 2-1). Το μιτοχονδριακό χρωμόσωμα, που θα συζητηθεί παρακάτω, παρουσιάζει μία σειρά ιδιαίτερων χαρακτηριστικών, που το διακρίνουν από το υπόλοιπο γονιδίωμα.

Η Δομή του DNA: Μία Σύντομη Ανασκόπηση

Πριν από τη λεπτομερή ανάλυση της οργάνωσης του γονιδιώματος του ανθρώπου και των χρωμοσωμάτων, απαραίτητη είναι η περιγραφή της δομής του DNA, του συστατικού του γονιδιώματος. Το DNA είναι ένα πολυμερές μακρομόριο νουκλεϊκού οξέος, αποτελούμενο από τρεις τύπους χημικών ενώσεων: 1. τη δεοξυριβόζη, ένα σάκχαρο με πέντε άνθρακες 2. μία αζωτούχο βάση και 3. μία φωσφορική ομάδα (Εικόνα 2-2). Οι βάσεις διακρίνονται σε δύο τύπους, τις **πουρίνες** και τις **πυριμιδίνες**. Στο DNA υπάρχουν 2 πουρίνες, η **αδενίνη** (A) και η **γουανίνη** (G) και 2 πυριμιδίνες, η **θυμίνη** (T) και η **κυτοσίνη** (C). Τα νουκλεοτίδια, κάθε ένα από τα οποία αποτελείται από μία βάση, μία φωσφορική ομάδα και ένα σάκχαρο, πολυμερίζονται σε μακριές πολυνουκλεοτιδικές αλυσίδες με 3'-5' φωσφοδιεστερικούς δεσμούς (Εικόνα 2-3). Στο γονιδίωμα, αυτές οι πολυνουκλεοτιδικές αλυσίδες (με τη μορφή της διπλής έλικας, Εικόνα 2-4) αποτελούνται από χιλιάδες εκατομμύρια νουκλεοτίδια, που κυμαίνονται από περίπου 50 εκατομμύρια ζεύγη βάσεων (για το μικρότερο χρωμόσωμα, το χρωμόσωμα 21) έως 250 εκατομμύρια ζεύγη βάσεων (για το μεγαλύτερο χρωμόσωμα, το χρωμόσωμα 1).

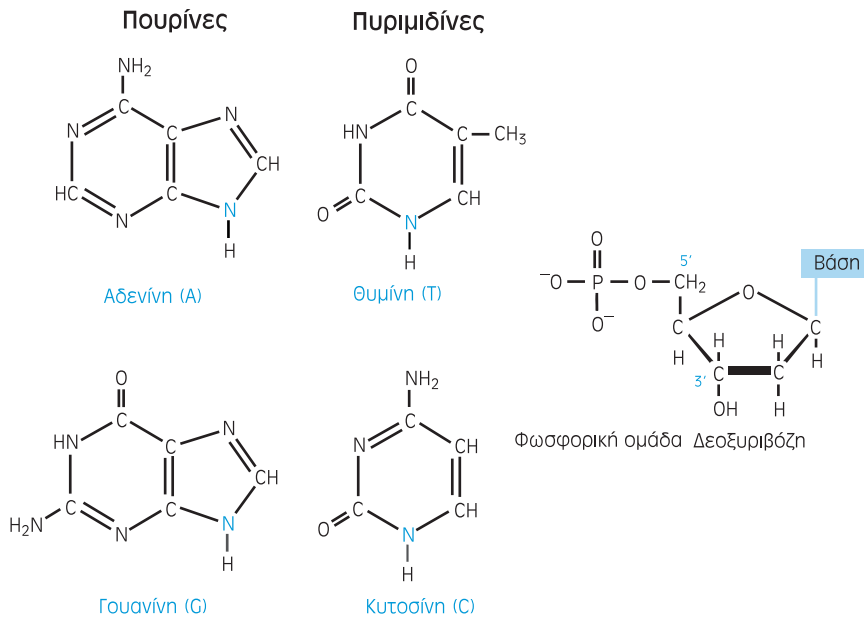
Στη δομή του DNA η χημική πληροφορία είναι οργανωμένη με τρόπο που επιτρέπει την ακριβή μεταφορά της γενετικής πληροφορίας από ένα κύτταρο στα θυγατρικά του κύτταρα και από τη μία γενιά στην επόμενη. Παράλληλα, όπως θα περιγραφεί και στο επόμενο κεφάλαιο, η αλληλουχία του DNA καθορίζει την αμινοξική ακολουθία των πολυπεπτιδικών αλυσίδων των πρωτεϊνών. Το DNA εμφανίζει μια σειρά ιδιαίτερων χαρακτηριστικών, που του προσδίδουν αυτές τις ιδιότητες. Όπως περιγράφηκε από τους James Watson και Francis Crick το 1953, το DNA στη φυσική του κατάσταση έχει τη μορφή διπλής έλικας (βλέπε Εικόνα 2-4). Η ελικοειδής αυτή δομή μοιάζει με δεξιόστροφη σπειροειδή σκάλα, που αποτελείται από δυο πολυνουκλεοτιδικές αλυσίδες με αντίθετη κατεύθυνση μεταξύ τους οι οποίες συ-

Εικόνα 2-1 ■ Το γονιδίωμα του ανθρώπου βρίσκεται κωδικοποιημένο στα χρωμοσώματα του πυρήνα και στο μιτοχονδρικό χρωμόσωμα (Τροποποιημένο από: Brown TA: Genomes, 2nd ed. New York, Wiley-Liss 2002).



γκρατούνται ενωμένες με δεσμούς υδρογόνου ανάμεσα στα ζεύγη βάσεων: η Α της μίας αλυσίδας συνδέεται με τη Τ της άλλης και η Γ με την C. Η αλληλουχία των βάσεων στις δύο αλυσίδες της διπλής έλικας του DNA καθορίζει την ακριβή φύση της γενετικής πληροφορίας που είναι κωδικοποιημένη στο γονιδίωμα των πυρηνικών και μιτοχονδριακών χρωμοσωμάτων (βλέπε Εικόνα 2-1). Λόγω της συμπληρωματικότητας των δύο αλυσίδων του DNA, εάν είναι γνωστή η αλληλουχία των βάσεων της μιας αλυσίδας, τότε είναι δυνατός ο προσδιο-

ρισμός της αλληλουχίας των βάσεων και της άλλης. Η δίκλωνη δομή των μορίων του DNA επιτρέπει την αντιγραφή του με μεγάλη ακρίβεια: αυτό επιτυγχάνεται με το διαχωρισμό των δυο αλυσίδων, και τη χρήση κάθε μιας από αυτές ως εκμαγείου για τη σύνθεση των νέων αλυσίδων, βάσει συμπληρωματικότητας (Εικόνα 2-5). Με παρόμοιο τρόπο, και όταν είναι απαραίτητο, χάρη στη συμπληρωματικότητα των βάσεων, είναι εφικτή η σωστή και αποτελεσματική επιδιόρθωση ελαττωματικών μορίων DNA.



Εικόνα 2-2 ■ Οι τέσσερις βάσεις του DNA και η γενική δομή ενός νουκλεοτιδίου του DNA. Κάθε μία από τις τέσσερις βάσεις συνδέεται με τη δεοξυριβόζη (μέσω του αζώτου που απεικονίζεται με μπλε χρώμα) και με μια φωσφορική ομάδα προς σχηματισμό του αντίστοιχου νουκλεοτιδίου.

Η Οργάνωση των Χρωμοσωμάτων του Ανθρώπου

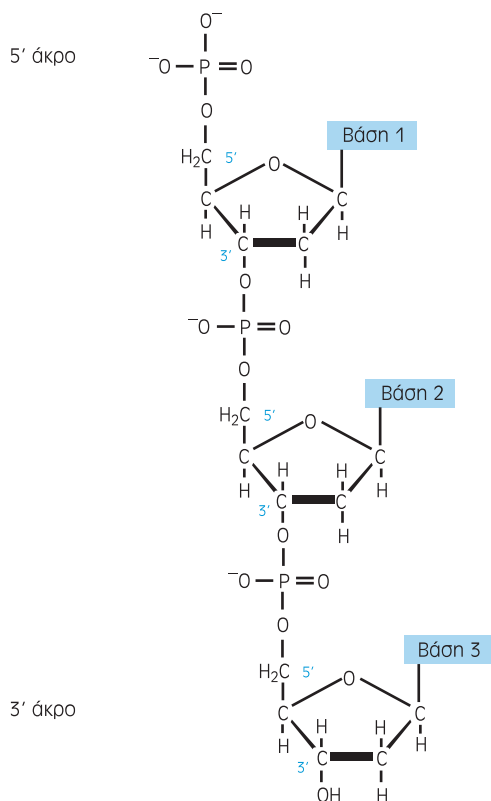
Τα γονίδια καθώς και οι αλληλουχίες που ρυθμίζουν την έκφρασή τους, περιλαμβάνονται στο DNA του ανθρώπου,

που, που συνιστά τα 46 χρωμοσώματα του πυρήνα και το μιτοχονδριακό χρωμόσωμα. Κάθε χρωμόσωμα στον πυρήνα των κυττάρων του ανθρώπου αποτελείται από μία συνεχή διπλή έλικα DNA, δηλαδή ένα μακρύ, γραμμικό δίκλωνο μόριο DNA. Συνεπώς, το πυρηνικό γονιδίωμα αποτελείται από 46 μόρια DNA, τα οποία συνολικά υπερβαίνουν τα 6 δισεκατομμύρια νουκλεοτίδια (βλέπε Εικόνα 2-1).

Ωστόσο, τα χρωμοσώματα δεν είναι μόνο οι διπλές έλικες του DNA. Σε κάθε κύτταρο, το γονιδιωματικό DNA σχηματίζει σύμπλοκα με διάφορες κατηγορίες χρωμοσωματικών πρωτεϊνών και πακετάρει ως **χρωματίνη**. Με εξαίρεση το χρονικό διάστημα που διαρκεί η κυτταρική διαίρεση, η χρωματίνη κατανέμεται σε όλη τον πυρήνα έχοντας μια σχετικά ομοιογενή εμφάνιση. Όμως κατά την κυτταρική διαίρεση συμπυκνώνεται, σχηματίζοντας δομές ορατές με το μικροσκόπιο, τα χρωμοσώματα. Έτσι, τα χρωμοσώματα είναι ορατά ως διακριτές δομές μόνο σε διαιρούμενα κύτταρα, παρόλο που διατηρούν την ακεραιότητά τους και κατά το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί μεταξύ δύο κυτταρικών διαιρέσεων (μεσόφαση).

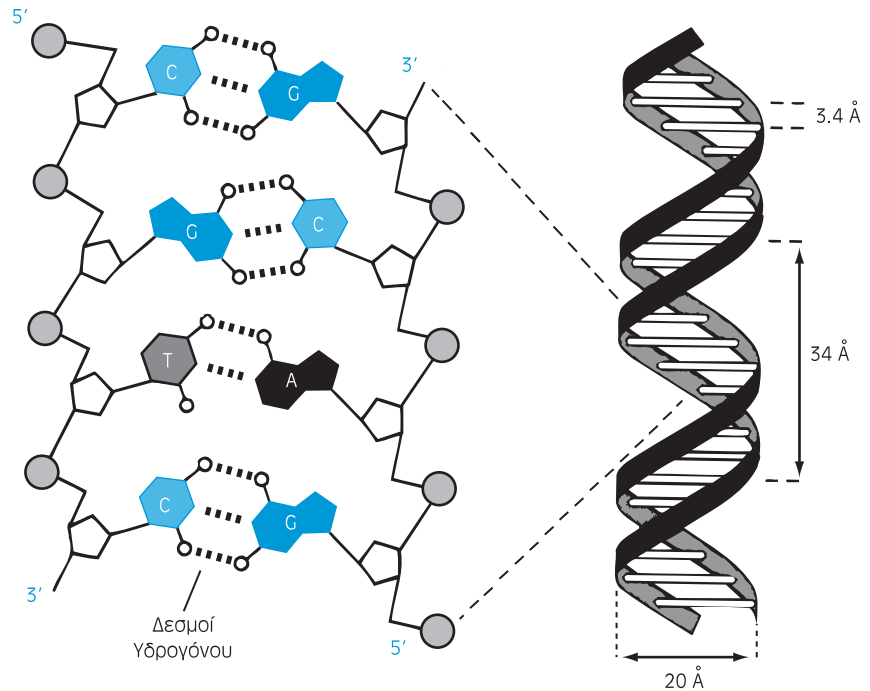
Στη χρωματίνη, το μόριο του DNA ενός χρωμοσώματος συνδέεται με μία οικογένεια βασικών πρωτεϊνών, που ονομάζονται ιστόνες, και μία ετερογενή ομάδα πρωτεϊνών, τις μη-ιστόνες, οι οποίες παρόλο που δεν έχουν χαρακτηριστεί πλήρως φαίνεται πως συμβάλλουν σημαντικά στη δημιουργία ενός κατάλληλου περιβάλλοντος για τη φυσιολογική συμπεριφορά των χρωμοσωμάτων και τη σωστή γονιδιακή έκφραση.

Πέντε κύριοι τύποι ιστονών παίζουν σημαντικό ρόλο στο σωστό πακετάρισμα της χρωματίνης. Από αυτές, δύο αντίγραφα των τεσσάρων ιστονών H2A, H2B,

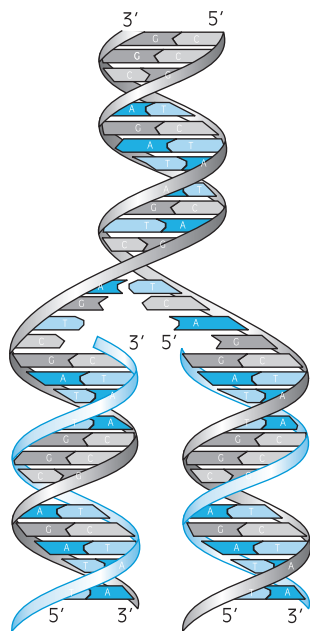


Εικόνα 2-3 ■ Τμήμα της πολυνουκλεοτιδικής αλληλουχίας του DNA, όπου φαίνονται οι φωσφοδιεστερικοί δεσμοί 3'-5' που συνδέουν διαδοχικά νουκλεοτίδια.

Εικόνα 2-4 ■ Η δομή του DNA. Αριστερά, η δισδιάστατη αναπαράσταση των δύο συμπληρωματικών αλυσίδων του DNA, όπου φαίνονται τα ζεύγη βάσεων AT και GC. Ο προσανατολισμός των δύο αλυσίδων είναι αντιπαράλληλος. Δεξιά, το μοντέλο της διπλής έλικας του DNA, όπως προτάθηκε από τους Watson και Crick. Οι οριζόντιες “ράβδοι” αναπαριστούν τα ζεύγη βάσεων. Η έλικα είναι δεξιόστροφη, καθώς η αλυσίδα που ξεκινά από το κάτω αριστερό μέρος και καταλήγει στο άνω δεξιό, διασταυρώνεται με την απέναντι αλυσίδα (Βασισμένο στο Watson JD, Crick FHC: Molecular structure of nucleic acids- a structure for deoxyribose nucleic acid. Nature 171: 737-738, 1953).



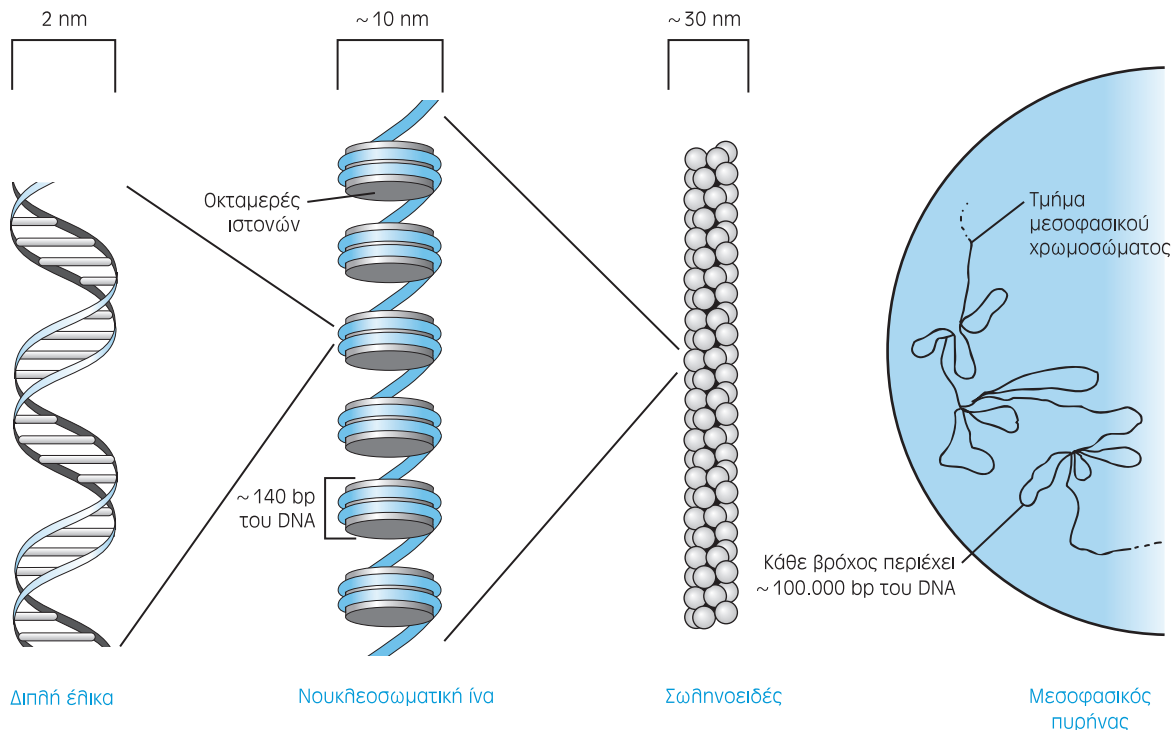
H3 και H4 σχηματίζουν έναν οκταμερή πυρήνα, γύρω από τον οποίο περιελίσσεται ένα τμήμα της διπλής έλικας του DNA, όπως η κλωστή γύρω από την κουβαρίστρα (Εικόνα 2-6). Το τμήμα αυτό του DNA περιελίσσεται σε σχεδόν διπλό βρόχο, και έχει μήκος περίπου



Εικόνα 2-5 ■ Η αντιγραφή της διπλής έλικας του DNA οδηγεί στο σχηματισμό δύο πανομοιότυπων θυγατρικών μορίων, κάθε ένα από τα οποία αποτελείται από μια γονική (γκρι) και μια νεοσυντεθείσα (μπλε) αλυσίδα.

140 ζευγών βάσεων. Ακολουθεί ένα βραχύ τμήμα “διασθηματικού” DNA (μήκους 20-60 ζευγών βάσεων) και στη συνέχεια το επόμενο σύμπλοκο DNA και ιστονών κ.ο.κ. με αποτέλεσμα η δομή της χρωματίνης να μοιάζει με κομπολόι. Το σύμπλοκο αυτό, που αποτελείται από τον πυρήνα των ιστονών και το DNA που περιελίσσεται γύρω από αυτό, ονομάζεται νουκλεόσωμα και αποτελεί τη βασική δομική μονάδα της χρωματίνης. Κάθε ένα από τα 46 χρωμοσώματα του ανθρώπου περιέχει από μερικές εκατοντάδες χιλιάδες έως περισσότερα από ένα εκατομμύριο νουκλεοσώματα. Η πέμπτη ιστόνη, η H1, συνδέεται με το DNA στην άκρη του κάθε νουκλεοσώματος στη “διασθηματική” περιοχή μεταξύ δύο νουκλεοσωμάτων. Το μήκος του DNA, που συνδέεται με τον πυρήνα των ιστονών μαζί με αυτό της διασθηματικής περιοχής, είναι περίπου 200 ζεύγη βάσεων.

Εκτός των κυρίων τύπων των ιστονών, μία ομάδα εξειδικευμένων ιστονών μπορούν να υποκαταστήσουν τις ιστόνες H3 και H2A προσδίδοντας συγκεκριμένα χαρακτηριστικά στο γονιδιωματικό DNA της περιοχής αυτής. Επιπλέον, οι ιστόνες H3 και H2A μπορούν να τροποποιηθούν χημικά μετα-μεταφραστικά (βλέπε Κεφάλαιο 3) προσδίδοντας διαφορετικές ιδιότητες στα νουκλεοσώματα στα οποία ανήκουν. Το πρότυπο των κύριων και εξειδικευμένων ιστονών μαζί με τις τροποποιήσεις τους αποτελούν τον **κώδικα των ιστονών**, ο οποίος διαφέρει μεταξύ των διαφορετικών κυτταρικών τύπων και πιστεύεται ότι καθορίζει τον τρόπο με τον οποίο πακετάρει το DNA, καθώς και τον βαθμό της προσβασιμότητας του DNA στα διάφορα ρυθμιστικά μόρια που



Εικόνα 2-6 ■ Ιεραρχικά επίπεδα “πακεταρίσματος” (συμπύκνωσης) της χρωματίνης σε ένα χρωμόσωμα του ανθρώπου.

ελέγχουν τη γονιδιακή έκφραση ή άλλες λειτουργίες του γονιδιώματος.

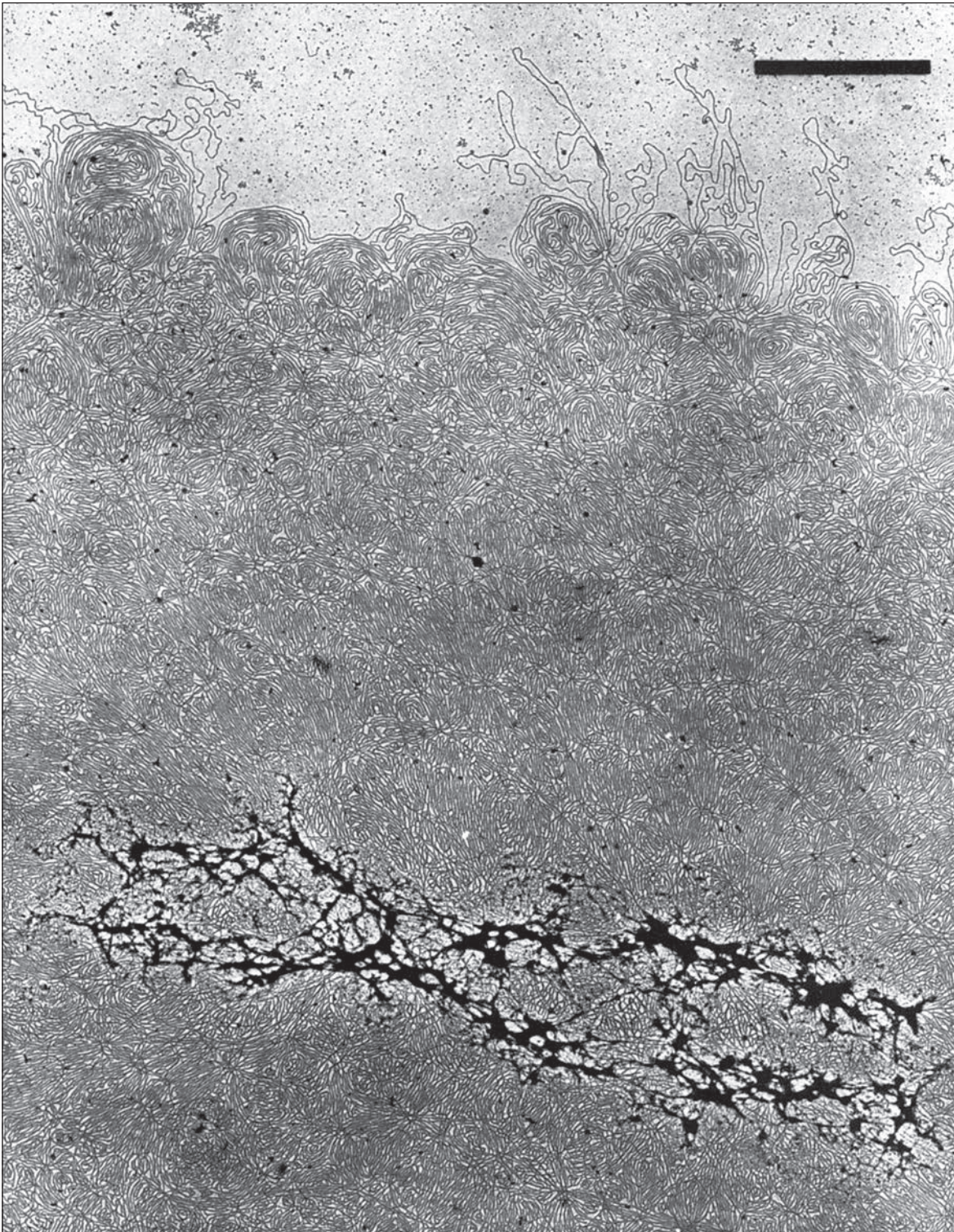
Όπως θα δούμε και αργότερα στο κεφάλαιο αυτό, κατά τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου, τα χρωμοσώματα περνούν από διαδοχικές φάσεις συμπύκνωσης και αποσυμπύκνωσης. Ωστόσο, ακόμα και όταν τα χρωμοσώματα είναι στην πιο αποσυμπυκνωμένη μορφή τους, κατά τη διάρκεια της **μεσόφασης**, το DNA που είναι πακεταρισμένο στη χρωματίνη είναι πολύ πιο συμπυκνωμένο συγκρινόμενο με το μήκος που θα είχε η διπλή έλικα εάν δεν ήταν συνδεδεμένη με πρωτεΐνες. Οι μακριές αλυσίδες των νουκλεοσωμάτων πακετάρονται στη συνέχεια σε μία δευτεροταγή ελικοειδή χρωματινική δομή, η οποία είναι ορατή με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, ως μία παχιά ίνα διαμέτρου 30 nm (περίπου τριπλάσια σε πάχος από τις νουκλεοσωματικές ίνες, βλ. Εικόνα 2-6). Αυτή η κυλινδρική “**σωληνοειδής**” δομή αποτελεί τη βασική μονάδα οργάνωσης της χρωματίνης. Τα σωληνοειδή πακετάρονται με τη σειρά τους σε **βρόχους (θηλιές)** που συνδέονται ανά 100.000 ζεύγη βάσεων (100 χιλιάδες ζεύγη βάσεων, ή 100kb, καθώς 1kb=1000 ζεύγη βάσεων) με ένα πρωτεϊνικό ικρίωμα μέσα στον πυρήνα. Έχει προταθεί ότι οι βρόχοι αυτοί είναι στην πραγματικότητα λειτουργικές μονάδες αντιγραφής ή/και μεταγραφής του DNA και ότι τα σημεία πρόσφυσης του κάθε βρόχου είναι καθορισμένα κατά μήκος του χρωμοσωματικού DNA. Σύμφωνα με αυτό το μοντέλο, ένα επεξεργασμένο ελέγχου της γονιδιακής έκφρασης θα μπορούσε να εξαρτάται από τον τρόπο με τον οποίο το DNA και τα

γονίδια είναι πακεταρισμένα στα χρωμοσώματα και από την σύνδεσή τους με τις χρωματινικές πρωτεΐνες κατά το πακετάρισμα.

Η τεράστια ποσότητα του γονιδιωματικού DNA που είναι πακεταρισμένο σε ένα χρωμόσωμα μπορεί να εκτιμηθεί κατά την κατεργασία των χρωμοσωμάτων με παράγοντες που έχουν ως αποτέλεσμα το διαχωρισμό του DNA από το πρωτεϊνικό του ικρίωμα (Εικόνα 2-7). Με αυτό τον τρόπο καθίστανται ορατοί οι μακριές βρόχοι του DNA και το εναπομένει ικρίωμα το οποίο σκιαγραφεί την αντιπροσωπευτική μορφή ενός χρωμοσώματος.

Το μιτοχονδριακό χρωμόσωμα

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, ένα μικρό αλλά σημαντικό μέρος των γονιδίων του γονιδιώματος του ανθρώπου εντοπίζεται εντός των μιτοχονδρίων στο κυτταρόπληγμα (βλ. Εικόνα 2-1). Τα μιτοχονδριακά γονίδια κληρονομούνται αποκλειστικά από τη μητέρα (βλ. Εικόνα 7). Τα κύτταρα διαθέτουν από εκατοντάδες έως χιλιάδες μιτοχόνδρια, κάθε ένα από τα οποία φέρει έναν αριθμό αντιγράφων ενός μικρού κυκλικού μορίου, του μιτοχονδριακού χρωμοσώματος. Το μιτοχονδριακό μόριο DNA έχει μήκος μόλις 16kb (λιγότερο από το 0,03% του μήκους του μικρότερου πυρηνικού χρωμοσώματος!) και φέρει 37 γονίδια. Τα προϊόντα των γονιδίων αυτών εξυπηρετούν μιτοχονδριακές λειτουργίες, παρόλο που η πλειοψηφία των μιτοχονδριακών πρωτεϊνών κωδικοποιούνται στην πραγματικότητα από γονίδια του πυρήνα. Διάφορες με-



Εικόνα 2-7 ■ Μικροφωτογραφία από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο μεσοφασικού χρωμοσώματος του ανθρώπου από το οποίο έχουν αφαιρεθεί οι πρωτεΐνες. Οι ίνες του DNA είναι πιο ευδιάκριτες στις άκρες των θηλειών του DNA. Κλίμακα=2 μm (Από Paulson JR, Laemmli UK: The structure of histone-depleted metaphase chromosomes. Cell 12: 817-828, 1977. Ανατύπωση με άδεια των συγγραφέων και του Cell Press).

ταηλιάξεις σε μιτοχονδριακά γονίδια έχουν ταυτοποιηθεί σε μία σειρά διαταραχών που παρουσιάζουν μητρική κληρονομότητα, καθώς και σε αρκετές σποραδικές διαταραχές (Περίπτωση 28) (βλέπε Κεφάλαια 7 και 12).

Η Οργάνωση του Γονιδιώματος του Ανθρώπου

Στο γονιδίωμα, οι περιοχές που έχουν παρόμοια χαρακτηριστικά ή οργάνωση, πρότυπα αντιγραφής και έκφρασης δεν είναι τυχαία τοποθετημένες, αλλά τείνουν

να βρίσκονται κοντά μεταξύ τους. Δηλαδή, όπως προκύπτει και από διάφορες εργαστηριακές μεθόδους χρωμοσωματικής ανάλυσης (οι μέθοδοι αυτές θα αναφερθούν αργότερα στο κεφάλαιο αυτό και θα αναλυθούν λεπτομερώς στο Κεφάλαιο 5), υπάρχει σημαντική συσχέτιση της λειτουργικής και της δομικής οργάνωσης του γονιδιώματος. Η σημασία της λειτουργικής αυτής οργάνωσης είναι ότι τα χρωμοσώματα δεν αποτελούν τυχαίες ομάδες διαφορετικών ειδών γονιδίων ή άλληλων αλληλοουχιών DNA. Ορισμένες χρωμοσωματικές περιοχές ή ακόμα και ολόκληρα χρωμοσώματα έχουν πολλή γονίδια (πλούσιες περιοχές σε γονίδια), ενώ άλλες έχουν πολύ λίγα (φτωχές περιοχές σε γονίδια) (Εικόνα 2-8). Επίσης, στα χρωμοσώματα του ανθρώπου, κάποιες κατηγορίες αλληλοουχιών DNA είναι χαρακτηριστικές περιοχών με συγκεκριμένα δομικά χαρακτηριστικά. Οι κλινικές συνέπειες των δομικών ανωμαλιών του γονιδιώματος αντανακλούν τη φύση των εμπλεκόμενων γονιδίων και αλληλοουχιών DNA. Έτσι, ανωμαλίες σε χρωμοσωματικές περιοχές πλούσιες σε γονίδια, τείνουν να έχουν πιο σοβαρή κλινική εικόνα σε σχέση με ανωμαλίες του ίδιου μεγέθους σε περιοχές φτωχές σε γονίδια.

Από τις γνώσεις που αποκτήθηκαν από το Πρόγραμμα Χαρτογράφησης του Γονιδιώματος του Ανθρώπου, έγινε σαφές ότι η οργάνωση του DNA στο γονιδίωμα ποικίλει πολύ περισσότερο σε σχέση με τις παλαιότερες εκτιμήσεις. Από τα 3 δισεκατομμύρια ζεύγη βάσεων του DNA του γονιδιώματος, λιγότερο από το 1,5% κωδικοποιεί πρωτεΐνες και μόνο περίπου το 5% θεωρείται ότι φέρει ρυθμιστικές αλληλοουχίες, οι οποίες ελέγχουν το πρότυπο της γονιδιακής έκφρασης κατά την ανάπτυξη ή στους διαφορετικούς τύπους ιστών. Επίσης, μόνο το μισό περίπου του συνολικού γονιδιώματος αποτελείται από **μη-επαναλαμβανόμενο** (single-copy) ή **μοναδιαίο** (unique) DNA δηλαδή DNA, του οποίου η νουκλεοτιδική αλληλοουχία αντιπροσωπεύεται μία μόνο φορά (ή το πολύ λίγες φορές). Το υπόλοιπο γονιδίωμα αποτελείται από διάφορες κατηγορίες **επαναλαμβανόμενου DNA**, δηλαδή DNA του οποίου η νουκλεοτιδική αλληλοουχία επαναλαμβάνεται, είτε αυτούσια είτε ελαφρώς παραλλαγμένη, από εκατοντάδες έως εκατομμύρια φορές στο γονιδίωμα. Τα περισσότερα (αλλά όχι όλα) από τα 25.000 γονίδια, που εκτιμάται ότι υπάρχουν στο γονιδίωμα του ανθρώπου, ανήκουν στην κατηγορία του μη επαναλαμβανόμενου DNA. Ωστόσο, διάφορες αλληλοουχίες του επαναλαμβανόμενου DNA συμβάλλουν στη διατήρηση της δομής των χρωμοσωμάτων και αποτελούν σημαντική πηγή ποικιλογένεσης μεταξύ των ατόμων. Όπως θα συζητηθεί και στο Κεφάλαιο 6, ένα μέρος αυτής της γονιδιωματικής ποικιλογένεσης μπορεί να λειτουργήσει ως παράγοντας προδιάθεσης για παθολογικές καταστάσεις.

Μοναδιαίο DNA

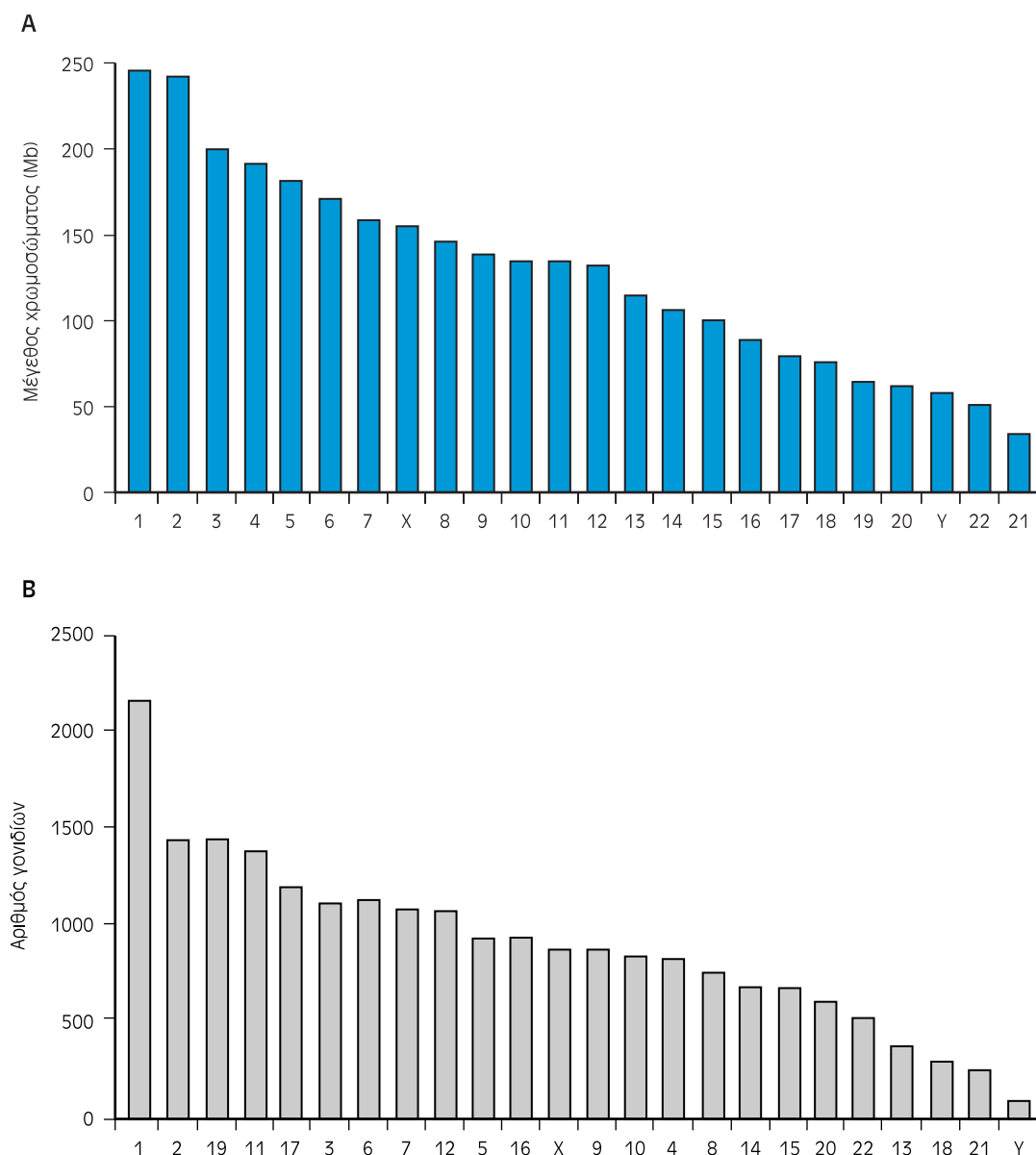
Παρόλο που το μοναδιαίο DNA αποτελεί το 50% περίπου

του συνολικού DNA του γονιδιώματος, η λειτουργία του παραμένει σε μεγάλο βαθμό άγνωστη, καθώς όπως έχει ήδη αναφερθεί οι αλληλοουχίες που κωδικοποιούν πρωτεΐνες (δηλαδή οι κωδικές περιοχές των γονιδίων) συνιστούν μικρό μόνο μέρος του συνολικού μοναδιαίου DNA. Το μεγαλύτερο μέρος του αντιστοιχεί σε αλληλοουχίες μικρού μήκους (μερικών kb ή και λιγότερο) που βρίσκονται διασπαρμένες μεταξύ διαφόρων οικογενειών επαναλαμβανόμενων αλληλοουχιών DNA. Η οργάνωση των γονιδίων στο μη επαναλαμβανόμενο DNA, θα συζητηθεί λεπτομερώς στο Κεφάλαιο 3.

Αλληλοουχίες επαναλαμβανόμενου DNA

Το επαναλαμβανόμενο DNA διακρίνεται σε διάφορες κατηγορίες με βασικό κριτήριο τον εντοπισμό των επαναλαμβανόμενων αλληλοουχιών ("επαναλήψεων"). Έτσι, διακρίνονται επαναλήψεις που βρίσκονται ανά ομάδες σε μία ή σε λίγες θέσεις στο γονιδίωμα και επαναλήψεις που είναι διάσπαρτες κατά μήκος των χρωμοσωμάτων, μεταξύ αλληλοουχιών μη επαναλαμβανόμενου DNA. Οι επαναλαμβανόμενες αλληλοουχίες που εντοπίζονται κατά ομάδες, συνιστούν το 10% με 15% του συνόλου του γονιδιώματος και αποτελούνται από σειρές διαδοχικών μικρών επαναλήψεων που έχουν τον ίδιο προσανατολισμό (το τέλος της μίας επανάληψης διαδέχεται η αρχή της επόμενης). Συνολικά, όλες οι διαφορετικές κατηγορίες επαναλήψεων ονομάζονται **δορυφορικό DNA**, επειδή πολλές από τις πρώτες οικογένειες επαναλήψεων που ταυτοποιήθηκαν ήταν δυνατόν να διαχωριστούν από το υπόλοιπο γονιδίωμα, με βιοχημικές μεθόδους, ως διακριτά "δορυφορικά" κλάσματα DNA.

Οι οικογένειες των διαδοχικών επαναλήψεων DNA ποικίλουν μεταξύ τους ως προς τη θέση τους στο γονιδίωμα, το συνολικό μήκος της συστοιχίας των επαναλήψεων και το μήκος της επανάληψης, που συνιστά την εκάστοτε συστοιχία. Γενικά, το μήκος μιας τέτοιας συστοιχίας μπορεί να ανέρχεται σε μερικά εκατομμύρια ζεύγη βάσεων ή και περισσότερο, ενώ στο σύνολό του το δορυφορικό DNA συνιστά σημαντικό τμήμα κάθε χρωμοσώματος του ανθρώπου. Δεδομένης της σχετικά εύκολης διαδικασίας ανίχνευσής τους, πολλές από τις επαναλαμβανόμενες αλληλοουχίες DNA χρησιμεύουν ως σημαντικά μοριακά εργαλεία στις κυτταρογενετικές αναλύσεις (βλέπε Κεφάλαιο 5). Μερικές τέτοιες διαδοχικές επαναλήψεις DNA στον άνθρωπο περιλαμβάνουν την επανάληψη μιας μικρής αλληλοουχίας (με κάποιες παραλλαγές), π.χ. ενός πεντανουκλεοτιδίου. Τέτοιες ολιγονουκλεοτιδικές επαναλήψεις σχηματίζουν συστοιχίες μεγάλου μήκους σε γενετικά ανενεργές περιοχές των χρωμοσωμάτων 1, 9 και 16, και συνιστούν περισσότερο από το μισό του χρωμοσώματος Y (βλέπε Κεφάλαιο 5). Άλλες οικογένειες δορυφορικού DNA αποτελούνται από επαναλήψεις μεγαλύτερου μήκους. Για παράδειγμα, η οικογένεια του α-δορυφορικού DNA αποτελείται από διαδοχικά αντίγραφα μιας αλληλοουχίας μήκους 171 πε-



Εικόνα 2-8 ■ Το μέγεθος και το γονιδιακό περιεχόμενο των 24 χρωμοσωμάτων του ανθρώπου. **A.** Το μέγεθος κάθε χρωμοσώματος, σε εκατομμύρια ζεύγη βάσεων (1 εκατομμύριο ζεύγη βάσεων=1Mb). Τα χρωμοσώματα διατάσσονται από αριστερά προς δεξιά κατά ελλειπτικό μέγεθος. **B.** Ο αριθμός των γονιδίων που έχουν ταυτοποιηθεί σε κάθε χρωμόσωμα του ανθρώπου. Τα χρωμοσώματα διατάσσονται από αριστερά προς τα δεξιά ανάλογα με το γονιδιακό τους περιεχόμενο (Βασισμένο σε πληροφορίες από τη βάση δεδομένων www.ensembl.org, v36)

ρίπου ζευγών βάσεων. Οι αλληλουχίες της οικογένειας αυτής εντοπίζονται στο **κεντρομερές** όλων των χρωμοσωμάτων του ανθρώπου, μια περιοχή που είναι σημαντική για την πρόσδεση των χρωμοσωμάτων στους μικροσωληνίσκους της μιτωτικής ατράκτου κατά την κυτταρική διαίρεση. Η οικογένεια του α-δορυφορικού DNA παίζει σημαντικό ρόλο στη λειτουργία του κεντρομερούς, εξασφαλίζοντας το σωστό διαχωρισμό των χρωμοσωμάτων κατά τη μίτωση και τη μείωση, διαδικασίες που θα περιγραφούν στη συνέχεια του κεφαλαίου.

Μία άλλη μεγάλη κατηγορία επαναλαμβανόμενου DNA περιλαμβάνει αλληλουχίες που εμφανίζουν μεγάλη ομοιότητα μεταξύ τους και βρίσκονται διασκορπισμένες σε όλο το γονιδίωμα. Αν και πολλές μικρές οικογένειες επαναλήψεων DNA ανταποκρίνονται στη γενική αυτή περιγραφή, θα αναλυθούν περαιτέρω μόνο δύο από αυτές, αφ' ενός γιατί αποτελούν σημαντικό ποσοστό του γονιδιώματος και αφ' ετέρου γιατί συσχετίζονται με διάφορες γενετικές ασθένειες. Μεταξύ των καλύτερα μελετημένων επαναλήψεων αυτής της κατη-

γορίας, είναι οι αλληλοουσίες που ανήκουν στην **οικογένεια *Alu***. Τα μέλη της οικογένειας αυτής έχουν μήκος περίπου 300 ζευγών βάσεων και παρόλο που οι νουκλεοτιδικές τους αλληλοουσίες δεν είναι πανομοιότυπες, εμφανίζουν υψηλό ποσοστό ομοιότητας. Συνολικά, η οικογένεια *Alu* αντιπροσωπεύεται στο γονιδίωμα από περισσότερα από ένα εκατομμύριο μέλη και υπολογίζεται ότι αποτελεί το 10% περίπου του συνολικού DNA του ανθρώπου, ενώ σε επιμέρους περιοχές του γονιδιώματος, το αντίστοιχο ποσοστό είναι κατά πολύ υψηλότερο. Μια δεύτερη μεγάλη κατηγορία διασκορπισμένου επαναλαμβανόμενου DNA αποτελεί η οικογένεια των μακρών διάσπαρτων πυρηνικών στοιχείων, γνωστή ως **LINE** (Long Interspersed Nuclear Element) ή L1. Τα μέλη της οικογένειας αυτής έχουν μήκος μέχρι και 6kb, απαντούν σε περίπου 850.000 αντίγραφα στο γονιδίωμα, αποτελώντας το 20% περίπου του γονιδιώματος και η κατανομή τους δεν είναι ομοιόμορφη, δηλαδή σε μερικές περιοχές τα στοιχεία αυτά αφθονούν, ενώ σε άλλες, είναι σπάνια.

Επαναλαμβανόμενο DNA και Γενετικά Νοσήματα. Οι διάσπαρτες αλληλοουσίες του επαναλαμβανόμενου DNA παρουσιάζουν και μεγάλη ιατρική σημασία καθώς έχειδειχθεί ότι οι οικογένειες *Alu* και LINE μπορούν να προκαλέσουν μεταλλάξεις που σχετίζονται με διάφορα κληρονομικά νοσήματα. Τουλάχιστον για κάποια μέλη των οικογενειών αυτών, έχειδειχθεί ότι διαθέτουν ικανότητα αντιγραφής και ενσωμάτωσης των αντιγράφων τους σε διάφορα σημεία του γονιδιώματος. Σε περίπτωση που η ενσωμάτωση αυτή γίνει σε κάποιο γονίδιο, προκαλείται η απενεργοποίησή του και η τρέχουσα εκτίμηση είναι ότι τέτοια συμβάντα αποτελούν την αιτία για 1 στις 500 μεταλλάξεις. Ωστόσο, δεν είναι γνωστή η συχνότητα εμφάνισης των γενετικών νοσημάτων που οφείλονται σε τέτοια γεγονότα. Επιπλέον, μεταλλάξεις, που σχετίζονται με γενετικά νοσήματα μπορούν να προκληθούν και λόγω λανθασμένου ανασυνδυασμού μεταξύ διαφορετικών μελών της οικογένειας *Alu* ή LINE (βλέπε Κεφάλαιο 9).

Τέλος, μία ακόμα σημαντική ομάδα επαναλαμβανόμενου DNA περιλαμβάνει αλληλοουσίες, κατά κανόνα πολύ συντηρημένες, οι οποίες εντοπίζονται διπλοσωματισμένες σε πολλές διαφορετικές περιοχές του γονιδιώματος. Οι διπλοσωματισμοί που αφορούν μεγάλα τμήματα ενός χρωμοσώματος, της τάξης των μερικών εκατοντάδων χιλιάδων βάσεων, ονομάζονται **διπλοσωματισμοί χρωμοσωματικού τμήματος** και στο σύνολό τους αποτελούν τουλάχιστον το 5% του γονιδιώματος. Όταν τα διπλοσωματισμένα τμήματα περιέχουν γονίδια, οι γονιδιωματικές αναδιατάξεις που αφορούν τις διπλοσωματισμένες αλληλοουσίες μπορούν να οδηγήσουν σε έλλειμμα μιας περιοχής (και κατά συνέπεια των γονιδίων) και να προκαλέσουν κάποιο νόσημα (βλέπε Κεφάλαιο 6). Τέλος, όπως θα αναλυθεί και στο Κεφάλαιο 9, οι αναδιατάξεις

μεταξύ τμημάτων του γονιδιώματος αποτελούν πηγή σημαντικής ποικιλοτητας μεταξύ των ατόμων με κριτήριο τον αριθμό των αντιγράφων αυτών των αλληλοουσιών DNA.

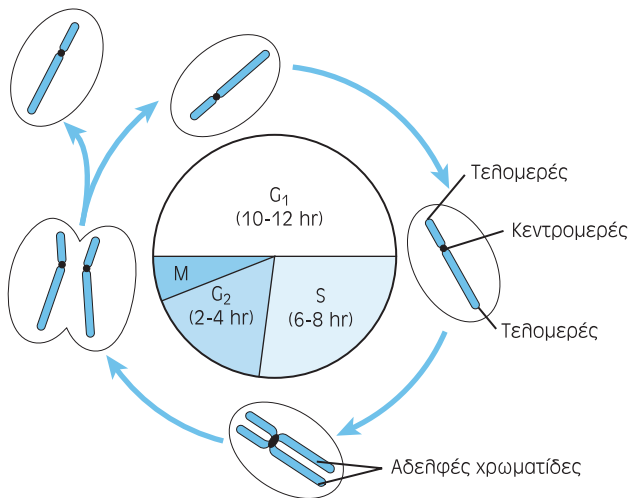
■ Η ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΔΙΑΙΡΕΣΗ

Υπάρχουν δύο είδη κυτταρικής διαίρεσης: η μίτωση και η μείωση. Γενικά, η μίτωση αποτελεί τον τρόπο διαίρεσης των σωματικών κυττάρων και μέσω αυτής επιτυγχάνεται η αύξηση του σώματος, η διαφοροποίηση και η αναγέννηση των ιστών. Η μιτωτική διαίρεση οδηγεί στη δημιουργία δύο θυγατρικών κυττάρων, κάθε ένα από τα οποία διαθέτει τα ίδια χρωμοσώματα και γονίδια με το προγονικό κύτταρο. Σε μια σωματική κυτταρική σειρά, μπορούν να συμβούν δεκάδες ή ακόμα και εκατοντάδες διαδοχικές μιτώσεις. Αντιθέτως, με τη διαδικασία της **μείωσης** διαιρούνται μόνο τα κύτταρα της γαμετικής σειράς. Κατά τη μείωση παράγονται τα αναπαραγωγικά κύτταρα (γαμέτες), κάθε ένα από τα οποία διαθέτει μόνο 23 χρωμοσώματα—ένα από το κάθε ζεύγος των ομόλογων αυτοσωματικών χρωμοσωμάτων και επιπλέον, είτε ένα χρωμόσωμα X είτε ένα Y. Έτσι, σε αντίθεση με τα σωματικά κύτταρα που έχουν διπλοειδή (2n) αριθμό χρωμοσωμάτων (46 χρωμοσώματα), οι γαμέτες έχουν **απλοειδή** (n) αριθμό χρωμοσωμάτων (23 χρωμοσώματα). Τυχόν λάθη κατά την κυτταρική διαίρεση των σωματικών κυττάρων και των κυττάρων της γαμετικής σειράς μπορούν να οδηγήσουν σε ανωμαλίες του αριθμού ή της δομής των χρωμοσωμάτων, οι οποίες συχνά σχετίζονται με κλινικές διαταραχές.

Ο Κυτταρικός Κύκλος

Ο άνθρωπος ξεκινά τη ζωή του ως γονιμοποιημένο ωάριο (ζυγωτό), ένα διπλοειδές κύτταρο από το οποίο, με δεκάδες ή και εκατοντάδες μιτώσεις, προέρχονται όλα τα κύτταρα του σώματος (που υπολογίζονται σε 100 τρισεκατομμύρια περίπου). Επομένως, η μίτωση είναι πολύ σημαντική διαδικασία για την αύξηση και τη διαφοροποίηση, παρόλο που χρονικά αποτελεί πολύ μικρό μέρος του κύκλου ζωής του κυττάρου. Το χρονικό διάστημα μεταξύ δύο μιτώσεων ονομάζεται **μεσόφαση** και αποτελεί την κατάσταση στην οποία βρίσκονται τα κύτταρα κατά το μεγαλύτερο διάστημα της ζωής τους.

Αμέσως μετά τη μίτωση, το κύτταρο εισέρχεται στη φάση G₁, κατά την οποία δεν γίνεται σύνθεση DNA (Εικόνα 2-9). Σε ορισμένα κύτταρα η φάση αυτή διαρκεί λίγες ώρες, ενώ σε άλλα ημέρες ή χρόνια. Συγκεκριμένοι τύποι κυττάρων, όπως είναι οι νευρώνες και τα ερυθροκύτταρα, δεν διαιρούνται μετά την πλήρη διαφοροποίησή τους, αλλά αντιθέτως παραμένουν μη-διαιρούμενα, σε μία διακριτή φάση, γνωστή ως G₀ ("G μηδέν"). Άλλοι



Εικόνα 2-9 ■ Ένας αντιπροσωπευτικός μιτωτικός κυτταρικός κύκλος, όπως περιγράφεται στο κείμενο. Στο σχήμα απεικονίζονται τα τελομερή, το κεντρομερές και οι αδελφές χρωματίδες.

τύποι κυττάρων, όπως για παράδειγμα τα ηπατικά κύτταρα, μπορεί να εισέλθουν στη φάση G₀, αλλιώς σε περίπτωση καταστροφής του ιστού επανέρχονται στη φάση G₁ συνεχίζοντας τον κυτταρικό κύκλο.

Αν και οι μοριακοί μηχανισμοί που ελέγχουν τον κυτταρικό κύκλο δεν είναι πλήρως κατανοητοί, είναι γνωστό ότι υπάρχουν συγκεκριμένα **σημεία ελέγχου**, που καθορίζουν την πρόοδο του κυτταρικού κύκλου και τη διάρκεια κάθε σταδίου της μίτωσης. Επιπλέον, υπάρχουν σημεία ελέγχου της πιστότητας της αντιγραφής του DNA, καθώς και της συγκρότησης και προσάρτησης ενός πολύπλοκου δικτύου μικροϊνιδίων στα χρωμοσώματα, το οποίο είναι απαραίτητο για την μετακίνησή τους. Σε περίπτωση βλάβης του γονιδιώματος, τα σημεία ελέγχου της μίτωσης ενεργοποιούνται και αναστέλλουν την πρόοδο του κυτταρικού κύκλου είτε μέχρι την επιτυχή επιδιόρθωση της βλάβης, είτε, σε περίπτωση μη-επιδιορθώσιμων βλαβών, μέχρι το κύτταρο να οδηγηθεί σε προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο (διαδικασία γνωστή ως **απόπτωση**).

Κατά τη διάρκεια της φάσης G₁, κάθε κύτταρο διαθέτει ένα αντίγραφο του διπλοειδούς γονιδιώματος. Τη φάση αυτή, ακολουθεί η **φάση S**, το στάδιο της σύνθεσης (αντιγραφής) του DNA. Κατά τη διάρκεια του σταδίου αυτού, κάθε χρωμόσωμα, που κατά τη φάση G₁ αποτελούνταν από ένα μόριο DNA, διπλασιάζεται και μετατρέπεται στο διμερές χρωμόσωμα που αποτελείται από τις **δύο αδελφές χρωματίδες** (βλέπε Εικ. 2-9), κάθε μία από τις οποίες περιέχει ένα όμοιο αντίγραφο του αρχικού μορίου DNA. Το άκρο κάθε χρωμοσώματος (ή χρωματίδας) χαρακτηρίζεται από την παρουσία των **τελομερών**, τα οποία αποτελούνται από εξειδικευμένες επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες DNA, που εξασφαλίζουν την ακεραιότητα του χρωμο-

σώματος κατά την κυτταρική διαίρεση. Αυτή επιτυγχάνεται με τη δράση του ενζύμου **τελομεράση**, που εξασφαλίζει τον διπλασιασμό του DNA έως τα τελικά άκρα των χρωμοσωμάτων. Απουσία της τελομεράσης, τα άκρα των χρωμοσωμάτων γίνονται ορθόγωνα και βραχύτερα, γεγονός που οδηγεί σε κυτταρικό θάνατο. Οι δύο αδελφές χρωματίδες συγκρατούνται μεταξύ τους στο **κεντρομερές**, μία περιοχή του DNA, που συνδέεται με μία ομάδα ειδικών πρωτεϊνών σχηματίζοντας τον **κιντοχώρο**. Αυτή η πολύπλοκη δομή εξυπηρετεί την πρόσδεση των χρωμοσωμάτων στους μικροσωληνίσκους της μιτωτικής ατράκτου και τον έλεγχο της μετακίνησής τους κατά τη μίτωση. Η σύνθεση του DNA κατά τη διάρκεια της φάσης S, δεν συντελείται ταυτόχρονα σε όλα τα χρωμοσώματα ή ακόμα και σε όλο το μήκος ενός χρωμοσώματος. Αντιθέτως ξεκινά από εκατοντάδες έως χιλιάδες διαφορετικά σημεία, που ονομάζονται **σημεία έναρξης της αντιγραφής**. Κάθε χρωμοσωματικό τμήμα έχει την δική του χαρακτηριστική περίοδο αντιγραφής κατά τη διάρκεια των 6 έως 8 ωρών της φάσης S.

Προς το τέλος της φάσης S, το DNA του κυττάρου έχει διπλασιαστεί και κάθε κύτταρο περιέχει δύο αντίγραφα του διπλοειδούς γονιδιώματος. Μετά τη φάση S, το κύτταρο εισέρχεται σε ένα σύντομο στάδιο, τη φάση G₂. Καθ' όλη τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου, παράγονται ριβονουκλεϊκά οξέα και πρωτεΐνες και το κύτταρο αυξάνεται προοδευτικά, έτσι ώστε πριν από την επόμενη μίτωση να έχει διπλασιάσει την ολική του μάζα. Η φάση G₂ τελειώνει με την είσοδο του κυττάρου στη μίτωση, κατά την αρχή της οποίας κάθε χρωμόσωμα αρχίζει να συμπυκνώνεται και να γίνεται ορατό στο μικροσκόπιο, ως λεπτό, μακρύ νημάτιο, μια διαδικασία που θα αναλυθεί λεπτομερώς στην επόμενη ενότητα.

Οι φάσεις G₁, S και G₂ συνολικά αποτελούν τη μεσόφαση. Συνήθως σε διαιρούμενα κύτταρα του ανθρώπου, οι τρεις αυτές φάσεις διαρκούν από 16 έως 24 ώρες, ενώ η μίτωση διαρκεί 1 με 2 ώρες (βλέπε Εικ. 2-9). Ωστόσο, η διάρκεια του κυτταρικού κύκλου εμφανίζει μεγάλες διαφορές, από μερικές ώρες, στην περίπτωση των ταχέως διαιρούμενων κυττάρων όπως του χορίου του δέρματος και του εντερικού βλεννογόνου, έως και μήνες σε άλλους τύπους κυττάρων.

Μίτωση

Κατά τη διάρκεια της μίτωσης, μέσω ενός πολύπλοκου μηχανισμού, εξασφαλίζεται ότι κάθε ένα από τα θυγατρικά κύτταρα θα δεχθεί το σύνολο της γενετικής πληροφορίας. Ο μηχανισμός αυτός (βλέπε Εικ. 2-10), οδηγεί στην κατανομή μίας χρωματίδας από κάθε χρωμόσωμα, σε κάθε ένα θυγατρικό κύτταρο και η διαδικασία αυτή ονομάζεται **διαχωρισμός των χρωμοσωμάτων**. Η σημα-

σία της διαδικασίας αυτής στη φυσιολογική κυτταρική ανάπτυξη, διαφαίνεται μέσω της παρατήρησης ότι πολλοί όγκοι χαρακτηρίζονται από μία κατάσταση γενετικής ανισορροπίας, που είναι αποτέλεσμα λήθους στην κατανομή των χρωμοσωμάτων στα θυγατρικά κύτταρα κατά τη μίτωση.

Παρόλο που η διαδικασία της μίτωσης είναι συνεχής, μπορεί να διακριθεί σε πέντε επιμέρους στάδια: πρόφαση, προμετάφαση, μετάφαση, ανάφαση και τελόφαση.

Πρόφαση. Το στάδιο αυτό, με το οποίο ξεκινά η μίτωση, χαρακτηρίζεται από τη σταδιακή συμπύκνωση των χρωμοσωμάτων και την έναρξη του σχηματισμού της **μιτωτικής ατράκτου**. Δύο κέντρα οργάνωσης των μικροσωληνίσκων, τα **κεντροσώματα**, σχηματίζουν το καθένα μια εστία από την οποία εκτείνονται ακτινωτά οι μικροσωληνίσκοι. Τα κεντροσώματα μετακινούνται σταδιακά για να λήθουν την τελική τους θέση στους δύο πόλους του κυττάρου.

Προμετάφαση. Το κύτταρο εισέρχεται στην προμετάφαση όταν αποσυναρμολογηθεί η πυρηνική μεμβράνη. Έτσι τα χρωμοσώματα μπορούν να μετακινηθούν μέσα στο κύτταρο και να συνδεθούν μέσω των κινητοχώρων τους με τους μικροσωληνίσκους της μιτωτικής ατράκτου. Τα χρωμοσώματα κατευθύνονται προς ένα σημείο που βρίσκεται στο μέσο της απόστασης μεταξύ των δύο πόλων της μιτωτικής ατράκτου. Η διαδικασία

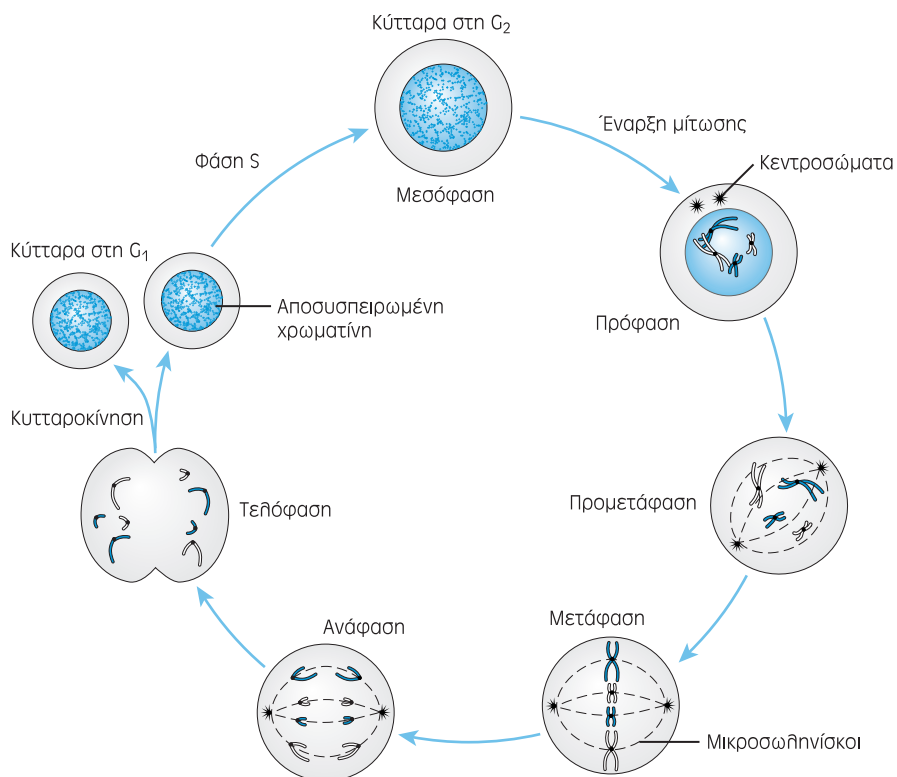
αυτή ονομάζεται **στοίχιση**. Καθ' όλη τη διάρκεια του σταδίου αυτού τα χρωμοσώματα συνεχίζουν να συμπυκνώνονται.

Μετάφαση. Στη μετάφαση, τα χρωμοσώματα φτάνουν στο μέγιστο βαθμό της συμπύκνωσής τους και τοποθετούνται στο ισημερινό επίπεδο του κυττάρου, εξισορροπούμενα από τις ίσες δυνάμεις που ασκούνται στον κινητοχώρο τους από τους μικροσωληνίσκους της μιτωτικής ατράκτου. Η ανάληψη των χρωμοσωμάτων ενός διαιρούμενου κυττάρου του ανθρώπου πραγματοποιείται στο στάδιο της μετάφασης ή προμετάφασης (βλέπε συζήτηση που ακολουθεί και Κεφάλαιο 5).

Ανάφαση. Η έναρξη της ανάφασης σηματοδοτείται από το διαχωρισμό των χρωμοσωμάτων στο κεντρομερές. Κατ' αυτήν, οι αδελφές χρωματίδες κάθε χρωμοσώματος, που αποτελούν πλέον τα ανεξάρτητα **θυγατρικά χρωμοσώματα**, μετακινούνται προς τους δύο αντίθετους πόλους του κυττάρου (βλέπε Εικ. 2-10).

Τελόφαση. Στην τελόφαση ξεκινά η αποσυμπύκνωση των χρωμοσωμάτων και ο επανασχηματισμός της πυρηνικής μεμβράνης γύρω από τον κάθε θυγατρικό πυρήνα ο οποίος αποκτά σταδιακά μεσοφασική εμφάνιση.

Η ολοκλήρωση της κυτταρικής διαίρεσης επιτυγχάνεται με το διαχωρισμό του κυτταροπλάσματος, διαδικασία που ονομάζεται κυτταροκίνηση (ή κυτοκίνηση), η



Εικόνα 2-10 ■ Μίτωση. Στο σχήμα απεικονίζονται μόνο δύο ζεύγη χρωμοσωμάτων. Για περισσότερες λεπτομέρειες βλέπε κείμενο.

οποία ξεκινά όταν τα χρωμοσώματα προσεγγίσουν τους πόλους της ατράκτου. Τελικά, προκύπτουν δύο θυγατρικά κύτταρα, κάθε ένα από τα οποία έχει έναν πυρήνα που περιέχει ολόκληρη τη γενετική πληροφορία του αρχικού κυττάρου.

Υπάρχει μία σημαντική διαφορά μεταξύ ενός κυττάρου που εισέρχεται στη μίτωση και ενός που εξέρχεται από τη φάση αυτή. Ενώ τα χρωμοσώματα του προγονικού κυττάρου στη φάση G_2 αποτελούνται το κάθε ένα από ένα ζεύγος χρωματίδων, τα χρωμοσώματα του θυγατρικού κυττάρου αποτελούνται από μία χρωματίδα, δηλαδή ένα αντίγραφο του γενετικού υλικού. Η χρωματίδα αυτή δεν διπλοσιιάζεται παρά μόνον εάν το θυγατρικό κύτταρο εισέλθει με τη σειρά του, στη φάση S (βλέπε Εικ. 2-9). Έτσι, με τη διαδικασία της μίτωσης διασφαρίζεται ο διπλοσιασμός και η κατανομή του γονιδιώματος κατά τις διαδοχικές κυτταρικές διαιρέσεις.

Ο Καρυότυπος του Ανθρώπου

Η ανάλυση των χρωμοσωμάτων του ανθρώπου πραγματοποιείται σε διαιρούμενα κύτταρα στο στάδιο που τα χρωμοσώματα έχουν υψηλό βαθμό συμπύκνωσης, κατά τη μετάφαση ή προμετάφαση. Στα στάδια αυτά, τα χρωμοσώματα είναι ορατά με το μικροσκόπιο ως **χρωμοσωματική επίστρωση**. Παρόλο που κάθε χρωμόσωμα αποτελείται από τις δυο αδελφές χρωματίδες, αυτές συνήθως δεν είναι ευδιάκριτες επειδή είναι πολύ στενά συνδεδεμένες μεταξύ τους.

Τα περισσότερα χρωμοσώματα μπορούν να διακριθούν βάσει του μήκους τους και της θέσης του κεντρομερούς τους. Το κεντρομερές φαίνεται ως μια **πρωτογενής περίσφιξη**, ένα σημείο στένωσης στις αδελφές χρωματίδες λόγω του σχηματισμού του κινητοχώρου. Το κεντρομερές αποτελεί ένα αναγνωρίσιμο κυτταρογενετικό χαρακτηριστικό, που διαχωρίζει κάθε χρωμόσωμα σε δύο **βραχίονες**, το βραχύ που συμβολίζεται με το γράμμα p (από τη γαλλική λέξη *petit*) και τον μακρύ βραχίονα που συμβολίζεται με το γράμμα q. Όλα τα χρωμοσώματα (τα 22 αυτοσωματικά χρωμοσώματα, το X και το Y) μπορούν να ταυτοποιηθούν με διάφορες κυτταρογενετικές και μοριακές τεχνικές.

Στην εικόνα 2-11 απεικονίζονται τα χρωμοσώματα ενός κυττάρου κατά την προμετάφαση, τα οποία έχουν βαφεί με τη τεχνική της **χρωστικής Giemsa (ζώνωση G)**, που χρησιμοποιείται ευρέως στα εργαστήρια κλινικής κυτταρογενετικής. Αρχικά, τα χρωμοσώματα επωάζονται με τρυψίνη, με σκοπό την πέψη των χρωμοσωματικών πρωτεϊνών και στη συνέχεια με χρωστική Giemsa. Με τη χρώση αυτή, κάθε ζεύγος χρωμοσωμάτων εμφανίζει ένα χαρακτηριστικό πρότυπο ανοιχτόχρωμων και σκουρόχρωμων ζωνών (ζώνες G), που σχετίζεται τόσο με την αλληλουχία του DNA, όπως είναι η σύσταση των βάσεων (δηλαδή το ποσοστό των ζευγών βάσεων GC ή AT) όσο και με την κα-

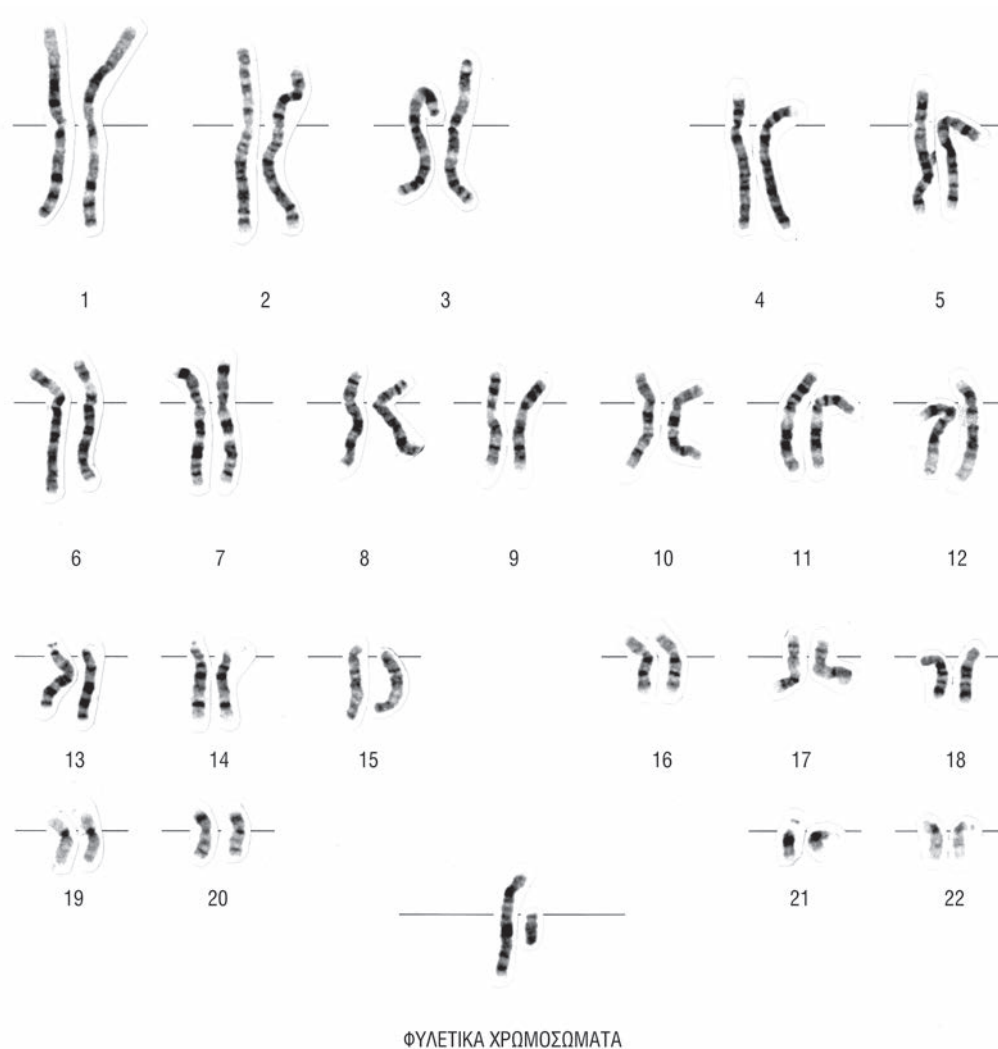


Εικόνα 2-11 ■ Χρωμοσωματική επίστρωση παρασκευασμένη από καλλιέργεια λεμφοκυττάρων, μετά από χρώση Giemsa (ζώνωση G). Ο σκούρα βαμμένος πυρήνας διπλά στα χρωμοσώματα προέρχεται από ένα άλλο κύτταρο, που βρίσκεται σε μεσόφαση, κατά την οποία το χρωμοσωματικό υλικό είναι διάχυτο μέσα στον πυρήνα. (Με την άδεια του Stuart Schwartz, University Hospitals of Cleveland, Ohio).

τανομή των επαναλαμβανόμενων αλληλουχιών. Με τις τεχνικές ζώνωσης των χρωμοσωμάτων όπως η ζώνωση G, είναι δυνατή η ταυτοποίηση όλων των χρωμοσωμάτων, καθώς και η ανίχνευση ανωμαλιών τόσο στη δομή όσο και στον αριθμό τους (για αναλυτικότερη συζήτηση βλέπε Κεφάλαια 5 και 6).

Αν και οι κυτταρογενετιστές μπορούν να αναλύσουν άμεσα τα μεταφασικά χρωμοσώματα παρατηρώντας τα με το οπτικό μικροσκόπιο, αυτό που συνηθίζεται είναι η φωτογράφιση, η αποκοπή των επιμέρους χρωμοσωμάτων από τις μικροφωτογραφίες και η επικόλλησή τους σε μία συγκεκριμένη διάταξη (Εικόνα 2-12). Η συνολική αυτή απεικόνιση ονομάζεται **καρυότυπος**. Ο όρος καρυότυπος χρησιμοποιείται επίσης για να χαρακτηρίσει το σύνολο των χρωμοσωμάτων ενός ατόμου (φυσιολογικός αρσενικός καρυότυπος) ή ενός είδους (καρυότυπος του ανθρώπου) και η λέξη καρυοτύπωση τη διαδικασία προετοιμασίας της εικόνας-προτύπου του καρυότυπου.

Η μορφή που έχουν τα χρωμοσώματα μετά τη χρώση τους στα παρασκευάσματα κατά τη μικροσκόπηση ή τις φωτογραφίες, διαφέρει από αυτήν στα ζωντανά κύτταρα, όπου τα χρωμοσώματα αποτελούν ρευστές και δυναμικές δομές. Για παράδειγμα, στη μίτωση η χρωματίνη κάθε μεσοφασικού χρωμοσωματος συμ-



Εικόνα 2-12 ■ Καρυότυπος αρσενικού ατόμου με Ζώνωση Giemsa (Ζώνωση G). Τα χρωμοσώματα είναι στο στάδιο της προμετάφασης της μίτωσης και έχουν διαταχθεί σύμφωνα με την τυπική κατηγοριοποίηση τους, βάσει του μήκους τους ενώ τα χρωμοσώματα X και Y απεικονίζονται ξεχωριστά. (Με την άδεια του Stuart Schwartz, University Hospitals of Cleveland, Ohio).

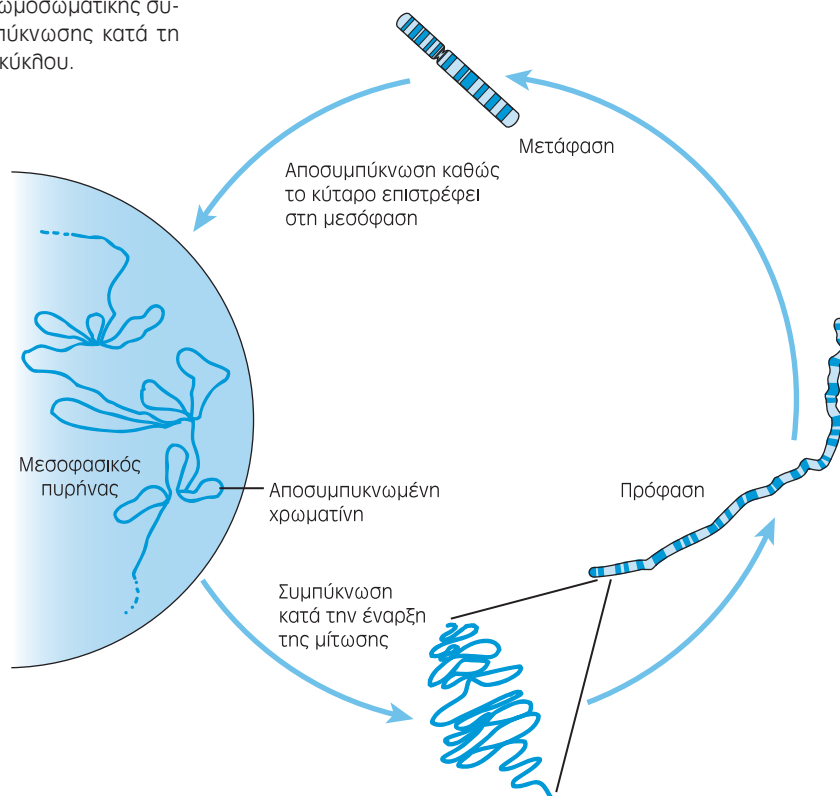
κνώνεται σε σημαντικό βαθμό (βλ. Εικ. 2-12). Κατά την πρόφαση, όταν τα χρωμοσώματα καθίστανται ορατά με το οπτικό μικροσκόπιο, το χρωμόσωμα 1 (που αποτελείται από περίπου 250 Mb) συμπυκνώνεται σε μία δομή συνολικού μήκους 50 μm. Κατά τη μετάφαση, τα χρωμοσώματα έχουν τη μέγιστη συμπύκνωση και μήκος ίσο με το 1/10.000 του μήκους της πλήρως αποσυμπυκνωμένης μορφής τους. Όταν τα χρωμοσώματα βαφούν με συγκεκριμένες χρωστικές (βλ. Εικ. 2-11 και Εικ. 2-12), είναι δυνατόν να ταυτοποιηθούν συνολικά 1000 ή και περισσότερες ζώνες. Κατ' αναλογία κάθε κυτταρογενετική ζώνη περιέχει 50 ή και περισσότερα γονίδια, αν και όπως έχει ήδη αναφερθεί η πυκνότητα των γονιδίων στο γονιδίωμα δεν είναι ομοιόμορφη καθ' όλο το μήκος του. Μετά τη μετάφαση,

καθώς τα κύτταρα ολοκληρώνουν τη μίτωση, τα χρωμοσώματα επανέρχονται στην πλήρως αποσυμπυκνωμένη μορφή τους ως χρωματίνη του μεταφασικού πυρήνα, έτοιμα να ξεκινήσουν ένα νέο κύκλο (Εικόνα 2-13).

Μείωση

Η μείωση, διαδικασία η οποία οδηγεί στην παραγωγή απλοειδών γαμετών από διπλοειδή κύτταρα, αποτελεί τον τύπο της κυτταρικής διαίρεσης που χαρακτηρίζει τα κύτταρα της γαμετικής σειράς. Η μείωση αποτελείται από ένα στάδιο διπλοπλοειδισμού του DNA ακολουθούμενο από δύο κύκλους χρωμοσωματικού διαχωρισμού και κυτταρικής διαίρεσης (βλ. Εικ. 2-12). Τα

Εικόνα 2-13 ■ Κύκλος χρωμοσωματικής συμπίκνωσης και αποσυμπύκνωσης κατά τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου.



κύτταρα της γαμετικής σειράς που διαιρούνται με μείωση, τα πρωτογενή σπερματοκύτταρα και τα ωοκύτταρα, προέρχονται από το ζυγωτό μετά από μία σειρά μιτώσεων.

Οι αρσενικοί και οι θηλυκοί γαμέτες έχουν διαφορετικές ιστορίες: παρόλο που η αλληλεπίδραση των γεγονότων είναι ίδια, διαφέρει ο χρόνος που αυτά λαμβάνουν χώρα. Οι δύο διαδοχικές μειωτικές διαιρέσεις ονομάζονται μείωση I και μείωση II. Η μείωση I είναι γνωστή και ως **αναγωγική μείωση**, επειδή κατά τη διάρκειά της, ο αριθμός των χρωμοσωμάτων ελαττώνεται στο μισό, γεγονός που επιτυγχάνεται με τη σύναψη των ομόλογων χρωμοσωμάτων κατά την πρόφαση και τον ακόλουθο διαχωρισμό τους σε διαφορετικά κύτταρα κατά την ανάφαση της μείωσης I. Τα χρωμοσώματα X και Y δεν είναι ομόλογα με την αυστηρή έννοια του όρου, αλλά διαθέτουν ομόλογες περιοχές στα άκρα των βραχέων και μακρών βραχιόνων τους (βλέπε Κεφάλαιο 6), μέσω των οποίων στοιχίζονται κατά τη μείωση I.

Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι κατά τη μείωση I λαμβάνει χώρα ο **γενετικός ανασυνδυασμός** (γνωστός επίσης και ως **μειωτικός επιχiasμός**). Κατά τη διαδικασία αυτή, πραγματοποιείται ανταλλαγή ομόλογων τμημάτων DNA μεταξύ των μη-αδελφών χρωματίδων ενός ζεύγους ομόλογων χρωμοσωμάτων, με αποτέλεσμα κανένας από τους γαμέτες που παράγονται κατά τη μείωση να μην είναι όμοιος με τους άλλους. Όπως θα αναλυθεί πε-

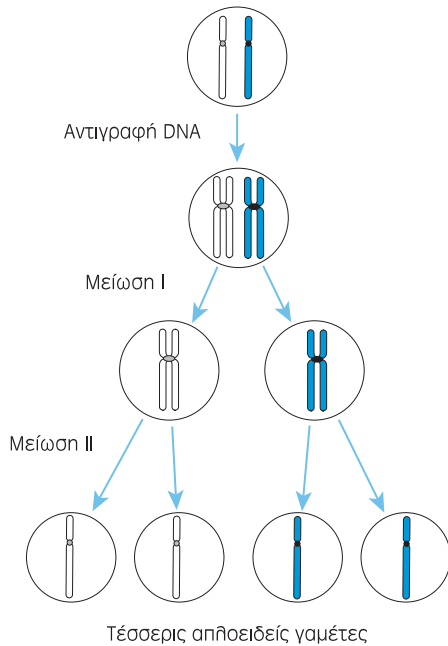
πτομερώς στο Κεφάλαιο 10, η θεώρηση του ανασυνδυασμού είναι θεμελιώδης για τη διαδικασία της χαρτογράφησης των γονιδίων που ευθύνονται για κληρονομικά νοσήματα. Επίσης, επειδή ο ανασυνδυασμός περιλαμβάνει τη φυσική αλληλεπίδραση μεταξύ των δύο ομόλογων χρωμοσωμάτων έως την κατάλληλη στιγμή κατά τη μείωση I, είναι κρίσιμος για τη διασφάλιση του σωστού διαχωρισμού των χρωμοσωμάτων κατά τη μείωση. Έτσι η αποτυχία σωστού ανασυνδυασμού μπορεί να οδηγήσει σε λανθασμένο διαχωρισμό των χρωμοσωμάτων κατά τη μείωση I, γεγονός που αποτελεί συνηθισμένη αιτία χρωμοσωματικών ανωμαλιών όπως είναι το σύνδρομο Down (βλέπε Κεφάλαια 5 και 6).

Η μείωση II έπεται της μείωσης I χωρίς να παρεμβάλλεται στάδιο διπλοπλοειδισμού του DNA. Κατ' αυτήν, όπως συμβαίνει και στη μίτωση, οι αδελφές χρωματίδες κάθε χρωμοσώματος διαχωρίζονται και η κάθε μία από αυτές μεταναστεύει σε ένα θυγατρικό κύτταρο (Εικόνα 2-14).

Η πρώτη μειωτική διαίρεση (Μείωση I)

Πρόφαση I. Η πρόφαση της μείωσης I είναι μία πολυπλοκή διαδικασία, που διαφέρει σημαντικά από την πρόφαση της μίτωσης, με σημαντικές γενετικές συνέπειες. Διακρίνονται διάφορα στάδια, στη διάρκεια των οποίων τα χρωμοσώματα συμπηκνώνονται και γίνονται ολοένα βραχύτερα και παχύτερα (Εικόνα 2-15).

Λεπτοταινία. Τα χρωμοσώματα, που έχουν ήδη διπλο-

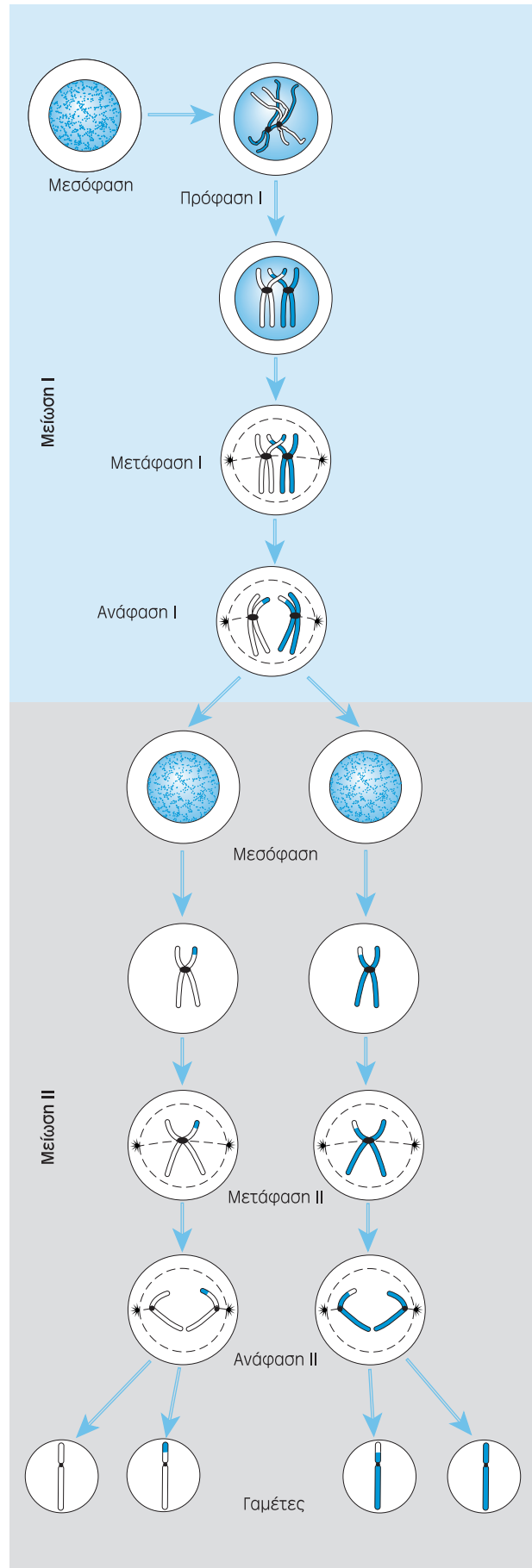


Εικόνα 2-14 ■ Απλοποιημένη αναπαράσταση των βασικών βημάτων της μείωσης, αποτελούμενη από ένα στάδιο αντιγραφής του DNA και δύο κύκλους χρωμοσωματικού διαχωρισμού, μείωση I και μείωση II.

σιαστεί κατά την προηγούμενη φάση S, γίνονται ορατά ως λεπτά νημάτια που αρχίζουν να συμπυκνώνονται. Στο στάδιο αυτό, οι δύο αδελφές χρωματίδες κάθε χρωμοσώματος βρίσκονται τόσο κοντά η μία στην άλλη που δεν μπορούν να διακριθούν.

Ζυγοταινία. Στο στάδιο αυτό τα ομόλογα χρωμοσώματα αρχίζουν να στοιχίζονται καθ' όλο το μήκος τους. Αυτή η διαδικασία της σύζευξης ή **σύναψης** των ομόλογων χρωμοσωμάτων είναι ακριβής, παραθέτοντας τις ομόλογες αλληλουχίες του DNA καθ' όλο το μήκος των χρωμοσωμάτων.

Αν και η μοριακή βάση της σύναψης δεν είναι πλήρως κατανοητή, με ηλεκτρονική μικροσκοπία έχει δείχθει ότι τα



Εικόνα 2-15 ■ Η μείωση και τα αποτελέσματά της. Στο σχήμα απεικονίζεται ένα μόνο ζεύγος ομόλογων χρωμοσωμάτων και ένα συμβάν επιχιασμού, που έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία τεσσάρων διακριτών γαμετών. Τα χρωμοσώματα αντιγράφονται κατά τη μεσόφαση και αρχίζουν να συμπυκνώνονται καθώς το κύτταρο εισέρχεται στην πρόφαση της μείωσης I. Στη μείωση I τα χρωμοσώματα συνάπτονται και ανασυνδυάζονται. Τα χιάσματα είναι ορατά όταν τα χρωμοσώματα στοιχίζονται στη μετάφαση I, με τα κεντρομερή τους να είναι προσανατολισμένα προς τους αντίθετους πόλους του κυττάρου. Στην ανάφαση I, η ανταλλαγή DNA μεταξύ των ομόλογων χρωμοσωμάτων είναι ορατή καθώς τα χρωμοσώματα έλκονται προς τους αντίθετους πόλους. Μετά την ολοκλήρωση της μείωσης I και της κυτταροκίνησης, ακολουθεί η μείωση II, μία διαίρεση που μοιάζει με μίτωση. Στην ανάφαση II, οι αδελφοί κινητοχώροι χωρίζονται και μετακινούνται στους αντίθετους πόλους του κυττάρου, με αποτέλεσμα τη δημιουργία τεσσάρων απλοειδών κυττάρων.

Εικόνα 2-16 ■ Μικροφωτογραφία από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο πρωτογενούς σπερματοκύτταρου του ανθρώπου στη μείωση, όπου διακρίνονται τα 22 αυτοσωματικά συναπτονηματικά συμπλέγματα και το ζεύγος XY (βέλος). Το DNA κάθε διδύναμου χρωμοσώματος δεν είναι ορατό, αλλά εκτείνεται προς τα πλάγια στην κάθε πλευρά των συναπτονηματικών συμπλεγμάτων. (Με την άδεια του Chandley AC, Western General Hospital, Edinburgh, Scotland).



χρωμοσώματα συγκρατούνται μεταξύ τους με το **συναπτονηματικό σύμπλεγμα**, μία δομή που περιέχει πρωτεΐνες και μοιάζει με ταινία (Εικόνα 2-16). Το σύμπλεγμα αυτό είναι απαραίτητο για τη διαδικασία του ανασυνδυασμού.

Παχυταινία. Κατά το στάδιο αυτό, τα χρωμοσώματα συμπυκνώνονται ακόμα περισσότερο. Η σύναψη έχει ολοκληρωθεί και κάθε ζεύγος ομόλογων χρωμοσωμάτων εμφανίζεται ως **διδύναμο** (μερικές φορές ο σχηματισμός αυτός καλείται **τετράδα**, επειδή περιέχει τέσσερις χρωματίδες). Κατά τη διάρκεια του σταδίου αυτού συμβαίνει ο μειωτικός επιχiasμός (βλέπε Εικόνα 2-15)

Διηλοταινία. Μετά τον επιχiasμό, το συναπτονηματικό σύμπλεγμα αποσυναρμολογείται και αρχίζει ο διαχωρισμός των δύο μελών του κάθε διδύναμου χρωμοσώματος. Τελικά, τα δύο ομόλογα του κάθε διδύναμου χρωμοσώματος συγκρατούνται μεταξύ τους σε ορισμένα μόνο σημεία, τα **χιάσματα**, που υποδεικνύουν τις θέσεις του επιχiasμού. Ο μέσος αριθμός χιασμάτων στα ανθρώπινα σπερματοκύτταρα είναι περίπου 50, δηλαδή αρκετά χιάσματα ανά διδύναμο χρωμοσώμα.

Διακίνηση Στο στάδιο αυτό τα χρωμοσώματα αποκτούν τη μέγιστη συμπύκνωσή τους.

Μετάφαση Ι. Όπως και στη μίτωση, η μετάφαση Ι ξεκινά με την αποσυναρμολόγηση της πυρηνικής μεμβράνης. Επιπλέον, σχηματίζεται η άτρακτος και τα ζεύγη των χρωμοσωμάτων παρατάσσονται στο ισημερινό επίπεδο του κυττάρου με τα κεντρομερή τους προσανατολισμένα προς τους αντίθετους πόλους.

Ανάφαση Ι. Τα δύο μέλη κάθε διδύναμου χρωμοσώμα-

τος αποχωρίζονται και τα αντίστοιχα κεντρομερή με τις συνδεδεμένες αδελφές χρωματίδες μετακινούνται προς τους αντίθετους πόλους του κυττάρου. Η διαδικασία αυτή, που ονομάζεται **διαχωρισμός** (βλέπε Εικ. 2-15), οδηγεί στη μείωση του αριθμού των χρωμοσωμάτων στο ήμισυ και έτσι τα κύτταρα που προκύπτουν από τη μείωση Ι έχουν απλοειδή αριθμό χρωμοσωμάτων. Τα διδύναμα χρωμοσώματα διαχωρίζονται ανεξάρτητα μεταξύ τους, με αποτέλεσμα το αρχικό σύνολο των πατρικών και μητρικών χρωμοσωμάτων να κατανέμεται με τυχαίους συνδυασμούς. Ο πιθανός αριθμός των συνδυασμών των 23 ζευγών χρωμοσωμάτων που μπορούν να εμφανιστούν στους γαμέτες είναι 2^{23} (περισσότεροι από 8 εκατομμύρια). Στην πραγματικότητα, η ποικιλιότητα του γενετικού υλικού το οποίο μεταβιβάζεται από τον κάθε γονέα στο παιδί είναι πολύ μεγαλύτερη λόγω της διαδικασίας του επιχiasμού. Ως αποτέλεσμα της διαδικασίας αυτής, κάθε χρωματίδα περιέχει τμήματα από κάθε μέλος του ζεύγους των γονικών χρωμοσωμάτων. Για παράδειγμα, στο στάδιο αυτό το χρωμοσώμα 1 αποτελείται από τρία έως πέντε τμήματα, η προέλευση των οποίων είναι εναλλάξ πατρική και μητρική (βλέπε περαιτέρω συζήτηση στο Κεφάλαιο 10).

Κατά την κυτταρική διαίρεση μπορεί να συμβούν πολλά λάθη. Κάποια έχουν ως αποτέλεσμα τη στάση του κυτταρικού κύκλου στη φάση της μείωσης και το θάνατο του κυττάρου, ενώ άλλα οδηγούν σε λανθασμένο διαχωρισμό των χρωμοσωμάτων στην ανάφαση. Για παράδειγμα, είναι δυνατόν κατά την ανάφαση Ι να μεταφερθούν και τα δύο ομόλογα χρωμοσώματα στον

ίδιο και όχι στους αντίθετους πόλους του κυττάρου. Η παθογενετική αυτή διαδικασία είναι γνωστή ως **μη διαχωρισμός** των ομόλογων χρωμοσωμάτων. Ορισμένες από τις επιπτώσεις των διαταραχών κατά τη μείωση, συζητούνται στα Κεφάλαια 5 και 6.

Τελόφαση Ι. Κατά την τελόφαση, οι δύο απλοειδείς σειρές των χρωμοσωμάτων έχουν μεταναστεύσει στους δύο αντίθετους πόλους του κυττάρου.

Κυτταροκίνηση

Μετά την τελόφαση Ι, το κύτταρο διαιρείται σε δύο απλοειδή θυγατρικά κύτταρα και εισέρχεται στη φάση της μειωτικής μεσόφασης. Στην περίπτωση της σπερματογένεσης, το κυτταρόπληγμα κατανέμεται περίπου ισόμερως μεταξύ των δύο θυγατρικών κυττάρων (Εικόνα 2-17). Αντίθετα, στην ωογένεση το ένα θυγατρικό κύτταρο (το δευτερογενές ωοκύτταρο) παίρνει σχεδόν όλο το κυτταρόπληγμα, ενώ το άλλο μετατρέπεται στο πρώτο πολικό σωμάτιο (Εικόνα 2-18). Σε αντίθεση με τη μίτωση, η μεσόφαση είναι σύντομη και η μείωση ΙΙ ξεκινά άμεσα. Η βασική διαφορά μεταξύ της μιτωτικής και μειωτικής μεσόφασης είναι ότι μεταξύ της πρώτης και της δεύτερης μειωτικής διαίρεσης δεν παρεμβάλλεται φάση S (δηλαδή σύνθεση DNA).

Η δεύτερη μειωτική διαίρεση (Μείωση ΙΙ)

Η δεύτερη μειωτική διαίρεση μοιάζει με μία τυπική μίτωση, με τη διαφορά ότι ο αριθμός των χρωμοσωμάτων του κυττάρου που εισέρχεται στη μείωση ΙΙ είναι απλοειδής. Το τελικό αποτέλεσμα είναι τα δύο θυγατρικά κύτταρα που έχουν προκύψει από τη μείωση Ι, να διαιρούνται προς σχηματισμό τεσσάρων απλοειδών κυττάρων, κάθε ένα από τα οποία περιέχει 23 χρωμοσώματα (βλέπε Εικ. 2-15). Όπως έχει ήδη αναφερθεί, λόγω του επιχiasμού στη μείωση Ι, τα χρωμοσώματα των γαμετών που παράγονται δεν είναι όμοια. Όπως κατανέμεται τυ-

χαία στα θυγατρικά κύτταρα της μείωσης Ι το μητρικό και το πατρικό χρωμόσωμα κάθε ζεύγους ομόλογων χρωμοσωμάτων, έτσι κατανέμονται και τα διαφορετικά πατρικά και μητρικά αλληλομόρφα ενός γονιδίου κατά τη μείωση. Ωστόσο, το αν αυτός ο διαχωρισμός των αλληλομόρφων λαμβάνει χώρα κατά την πρώτη ή τη δεύτερη μειωτική διαίρεση (βλέπε Πίνακα) εξαρτάται από το αν έχουν συμμετάσχει σε επιχiasμό κατά τη μείωση Ι.

■ Η ΓΑΜΕΤΟΓΕΝΕΣΗ ΚΑΙ Η ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Τα αρχέγονα γαμετικά κύτταρα του ανθρώπου, είναι διακριτά από την 4η εβδομάδα της ανάπτυξης, στο ενδόδερμα του λεκθικού σάκου εκτός του κυρίου εμβρύου. Από τη θέση αυτή, την 6η εβδομάδα της κύησης μεταναστεύουν στις γεννητικές ακροθιφές, όπου και αλληλοπιδρούν με σωματικά κύτταρα για να σχηματίσουν τις πρόδρομες γονάδες. Όπως θα δούμε λεπτομερώς στο Κεφάλαιο 6, οι πρόδρομες γονάδες θα διαφοροποιηθούν σε όρχεις ή ωοθήκες ανάλογα με τη χρωμοσωματική σύσταση των κυττάρων (XY ή XX). Τόσο η σπερματογένεση, όσο και η ωογένεση απαιτούν τη διαδικασία της μείωσης. Ωστόσο, παρουσιάζουν μεταξύ τους σημαντικές διαφορές ως προς τις λεπτομέρειες και το χρονοδιάγραμμα, οι οποίες μπορεί να έχουν κλινικές και γενετικές επιπτώσεις στους απογόνους. Η μείωση στα θηλυκά άτομα συμβαίνει μια μόνο φορά, αρχίζει νωρίς κατά την εμβρυϊκή ζωή και αφορά ένα περιορισμένο αριθμό κυττάρων. Αντίθετα, στα αρσενικά άτομα, η μείωση λαμβάνει χώρα σε όλη τη διάρκεια της ενήλικης ζωής τους και αφορά έναν μεγάλο αριθμό κυττάρων που προέρχονται από έναν αρχικό διαιρούμενο κυτταρικό πληθυσμό.

Στον άνθρωπο, είναι δύσκολο να μελετηθεί κανείς άμεσα τη μείωση. Στα θηλυκά άτομα, τα διαδοχικά στάδια της μείωσης συντελούνται αντίστοιχα στην εμβρυϊκή ωοθήκη, στο ωοκύτταρο λίγο πριν την ωορρηξία καθώς και μετά τη γονιμοποίηση. Αν και τα στάδια μετά τη γονιμοποίηση μπορούν να μελετηθούν *in vitro*, η πρόσβαση στα προηγούμενα στάδια είναι περιορισμένη. Υλικό από τους όρχεις, για τη μελέτη της μείωσης στους άρρενες, λαμβάνεται σχετικά ευκολότερα, δεδομένου ότι η βιοψία όρχεως αποτελεί συνήθη εξέταση ελέγχου της γονιμότητας. Παρόλα αυτά, οι γνώσεις μας σχετικά με τους κυτταρογενετικούς, βιοχημικούς και μοριακούς μηχανισμούς που ενέχονται φυσιολογικά στη μείωση παραμένουν περιορισμένες, όπως και με τα αίτια και τις συνέπειες των μειωτικών ανωμαλιών.

Σπερματογένεση

Τα στάδια της σπερματογένεσης απεικονίζονται στην Εικόνα 2-17. Τα **σπερματοζωάρια** σχηματίζονται στα σπερματικά σωληνάρια των όρχεων μετά την ολοκλήρωση της σεξουαλικής ωρίμανσης. Τα σωληνάρια πε-

● ● ● ● Γενετικές Συνέπειες της Μείωσης

- **Αναγωγή του αριθμού των χρωμοσωμάτων** από διπλοειδή σε απλοειδή, απαραίτητο βήμα για το σχηματισμό των γαμετών
- **Διαχωρισμός των αλληλομόρφων** είτε στη μείωση Ι είτε στη μείωση ΙΙ σύμφωνα με τον πρώτο νόμο του Mendel
- Ανακατανομή του γενετικού υλικού με τυχαίο **συνδυασμό των ομόλογων χρωμοσωμάτων**, σύμφωνα με τον δεύτερο νόμο του Mendel
- Επιπλέον ανακατανομή του γενετικού υλικού λόγω του **επιχiasμού (ανασυνδυασμού)**, ο οποίος θεωρείται ότι έχει αναπτυχθεί ως μηχανισμός για μεγαλύτερη αύξηση της γενετικής ποικιλότητας και επιπλέον είναι κρίσιμος για τη διασφάλιση του φυσιολογικού διαχωρισμού των ομόλογων χρωμοσωμάτων.